

DIE LEBERKRANKHEITEN

DIAGNOSTIK UND THERAPIE FÜR DIE PRAXIS

VON

PROF DR KURT BECKMANN

MIT 74 ZUM TEIL MEHRFARBIGEN
ABBILDUNGEN



GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

Vorwort

Seit vielen Jahren war es der Wunsch meines verehrten Lehrers gewesen einmal über seine in mehr als 30jähriger klinischer Tätigkeit gesammelten Erfahrungen auf dem Gebiet der Leberkrankheiten zusammenfassend zu berichten. Während bei seinem Handbuchabschnitt die persönliche Stellungnahme hinter der möglichst vollständigen Wiedergabe der in der Literatur vorherrschenden Ansichten naturgemäß zurücktreten mußte, sollte das geplante Buch unter bewußtem Verzicht auf Vollständigkeit der Literaturangaben den Niederschlag seiner eigenen langjährigen Erfahrungen darstellen. Dabei war es beabsichtigt die Gesichtspunkte und Fragen besonders herauszuarbeiten, die den Praktiker am Krankenbett vor allem beschäftigen, wohingegen spezielle Einzelheiten (z. B. der Laboratoriumstechnik) mehr zurücktreten sollten. Das Ziel — die Fertigstellung des Buches — war trotz vieler anderer Arbeiten und Unterbrechung durch Krankheit nahezu erreicht, als der unermüdlich Tätige in den Seelen — wie er es sich gewünscht hatte — vom Tode ereilt wurde.

Als langjährigem Mitarbeiter schenke ich es mir wohl erlaubt, das nahezu fertige Werk im Sinne meines Lehrers vollends abzuschließen.

Ich bin dabei Herrn Oberarzt Dr. Pictlonka, Path. Institut des Stadt Katharinenhospitals Stuttgart, für seine Unterstützung zu großem Dank verpflichtet. Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. h. c. B. Hauff, ohne dessen großzügiges Entgegenkommen das Werk nicht hätte erscheinen können.

H. Brugel

Inhalt

Vorwort	III
I Die allgemeine Diagnostik der Leberkrankheiten	1
A Subjektive Symptome	2
B Objektive Symptome	6
1 Die Untersuchung der Leber	6
2 Die Untersuchung der Milz	9
3 Die Röntgenuntersuchung von Leber und Milz	10
4 Die Untersuchung des Abdomens	15
5 Die Haut	17
6 Die Atemluft	20
7 Laboratoriumsuntersuchungen	21
a) Die Untersuchung des Urins	21
b) Die Untersuchung des Stuhls	21
c) Die Untersuchung des Blutes	25
II Die speziellen Untersuchungsmethoden bei Leberkrankheiten	27
A Die Funktionsprüfungen	27
1 Prüfungen der Leberfunktion auf Grund der Eiweißveränderungen des Blutes	30
2 Belastungsproben mit körpereigenen Stoffen	34
3 Fermentproben	36
4 Fäulstoffproben	38
B Die Beurteilung des Ausfalls der Leberfunktionsprüfungen	38
C Die biopsischen Untersuchungsmethoden	39
1 Die Laparoskopie	39
2 Die gezielte Punktion	40
3 Die blinde Punktion	41
III Die akute Hepatitis	42
A Die verschiedenen Formen der Hepatitis	44
1 Die Virushepatitis	45
a) Die epidemische Hepatitis	45
b) Die hämatogene Hepatitis	48
2 Die toxische Hepatitis	49
a) Durch toxische Eiweißzerfallsprodukte	
b) Bei Basedow'scher Krankheit	
c) Im Verlauf von Infektionskrankheiten	

Inhalt

Weilsche Krankheit	50
Durch exogene Giftstoffe	51
linische Bild der akuten Hepatitis	52
s Inkubationsstadium	53
= anikterische Verlaufsform	57
s ikterische Stadium	59
Differentialdiagnose	64
mplicationen	68
a) Akute und chronische Leberatrophie	68
b) Das hepatorenale Syndrom	75
6 Verlaufsformen der akuten Hepatitis	78
7 Die cholangitische Form der Hepatitis	83
8 Ausheilungsformen der Hepatitis	85
9 Die pathologische Anatomie der Hepatitis	86
10 Die Therapie der akuten Hepatitis	88
IV Die chronische Hepatitis	99
A Die Klinik der chronischen Hepatitis	102
B Komplikationen und Nachkrankheiten der chronischen Hepatitis	117
1 Der erworbene hämolytische Ikterus	117
2 Extrahepatische Gallenwegserkrankungen	118
C Die Differentialdiagnose der chronischen Hepatitis	119
D Die Therapie der chronischen Hepatitis	120
V Die Lebercirrhosen	125
A Die Ätiologie der Lebercirrhosen	126
1 Die entzündliche Entstehung	126
2 Die Entstehung als Ernährungsmangelerscheinung	127
3 Entstehung durch Alkoholabusus	128
B Die Klinik der Lebercirrhosen	130
1 Das Frühstadium	131
2 Das Vollstadium	136
3 Das Endstadium	141
C Die Beurteilung der Laboratoriumsbefunde bei Lebercirrhosen	143
D Die verschiedenen Formen der Cirrhosen	146
1 Die splenomegalen Cirrhosen	146
2 Die biliäre Cirrhose	149
3 Die Pigmentcirrhose Hämochromatose (Bronzediabetes)	154
4 Mit Erkrankungen des Nervensystems einhergehende Cirrhosen	156
E Der klinische Verlauf der Cirrhosen	157
F Die Therapie der Cirrhosen	161
1 Prophylaxe	162
2 Spezielle Therapie der Lebercirrhose	164
a) Die Therapie des Frühstadiums	165
b) Die Therapie des Vollstadiums	178
c) Die Behandlung des Ascites	182
d) Chirurgische Maßnahmen bei Blutungsgefahr infolge portaler Hypertension	187
e) Die Therapie des Endstadiums	189

Inhalt	VII
VI Die intrahepatische Cholangitis und Cholangiohepatitis	190
A Die Ätiologie	190
B Das klinische Bild	191
C Die Therapie	197
VII Der extrahepatische Verschlufikterus	198
A Allgemeines	198
B Die Klinik des Verschlufikterus	200
C Differentialdiagnose	203
D Die Therapie des extrahepatischen Verschlufikterus	210
VIII Der hamolytische Ikterus	211
A Der kongenitale hamolytische Ikterus	211
B Der erworbene hamolytische Ikterus	219
IX Die umschriebenen Lebererkrankungen	220
A Die Geschwulste der Leber	221
1 Gutartige Geschwulste	221
2 Bosartige Geschwulste	224
a) Die primären Lebergeschwulste	224
b) Die sekundären Lebergeschwulste	227
B Der Leberabsceß	231
C Die Parasiten der Leber	234
Die Echinokokkenkrankheit der Leber	234
Andere parasitäre Erkrankungen der Leber	240
Literatur	242
Sachregister	249

I. Die allgemeine Diagnostik

Für die Erkennung einer Leberkrankheit durch den Praktiker ist am Krankenbett die Beherrschung der allgemeinen klinischen Diagnostik entscheidend wichtig. Sie gründet sich auf das Kenntnis der charakteristischen Symptome des Leberkranken und auf den objektiven Untersuchungsbefund mit der Feststellung von Größe und Beschaffenheit der Leber meist auch der Milz und anderer mit Lebererkrankungen zusammenhängender Organe und Organsysteme nicht zuletzt auch auf die Inspektion des Gesamtkörpers. Da ein großer Teil der Lebererkrankungen ohne Ikterus verläuft kann das Vorhandensein eines Ikterus nicht als ausschlaggebendes diagnostisches Merkmal gelten. Da weiterhin bei einem großen Teil schon manifester Leberkrankheiten dem Kranken das Bestehen eines solchen Leberleidens nicht bewußt ist muß es Aufgabe jedes Untersuchers sein eine gründliche und gewissenhafte Untersuchung vorzunehmen da vielfach Irrtümer und Fehldiagnosen bei oberflächlicher Untersuchung entstehen und zu falscher Behandlung führen können wenn diese Grundprinzipien nicht eingehalten werden. Die vielen Beispiele aus der Praxis bei denen sicher Leberkranke aus einer flüchtigen und oberflächlichen Diagnostik heraus als Magendarmkranke als vegetative Dystonie oder nervöse Dyspepsie oder eine sonstige abließende Krankheitsform aufgefaßt und einer Behandlung unterzogen wurden die selbstverständlich erfolglos war mahnen in dieser Richtung genug.

Es bedarf dabei noch gar keiner speziellen Untersuchungsmethoden. Für die Feststellung daß eine Leberkrankheit besteht ist nur die jedem Arzt mögliche klinische Diagnostik in der erwähnten Form wichtig. Infolgedessen sollen diese allgemeinen diagnostischen Symptome in unserer Schilderung an erster Stelle stehen. Erst in zweiter Linie kommen die Laboratoriumsuntersuchungen und die biopsischen Methoden. Sie sollen dem Zwecke dienen die nähere und genauere Analyse der Art der vorliegenden Störung zu fordern. Dem Praktiker am Krankenbett sind sie nur beschränkt zugänglich. Sie sind hauptsächlich Aufgabe einer stationären klinischen Beobachtung. Natürlich kann der praktische Arzt diese oder jene Blutuntersuchung ausführen lassen um seine allgemeine Diagnostik dadurch zu stützen. Haupterfordernis ist aber doch immer wieder die genaue Untersuchung mit den allgemeinen diagnostischen Methoden die die eigentliche Kunst des Arztes darstellen und ihm schon in vielen Fällen einen Hinweis oder auch nur einen Verdacht auf ein spezielles Krankheitsgeschehen erlauben. Auf diese soll im zweiten Abschnitt dieser Darstellung eingegangen werden.

A. Die subjektiven Symptome

Die subjektiven Beschwerden der leberkranken Patienten sind vielfach schon so charakteristisch, daß sie ohne weiteres in vielen Fällen den Verdacht auf das Vorliegen einer Leberkrankheit zulassen. Es muß aber von vornherein betont werden, daß damit zwar die Tatsache wahrscheinlich gemacht wird, daß überhaupt eine Störung von seiten der Leber in Betracht kommt, aber nicht, welche spezielle Krankheitsform dabei ins Auge gefaßt werden kann, denn diese Beschwerden sind nur ein Ausdruck dafür, daß die Stoffwechselleistung der Leber mehr oder minder schwer gestört ist. Eine solche Störung kann auf den verschiedensten Ursachen beruhen. Im Grunde sind alle diese subjektiven Symptome die Zeichen einer hepatotoxischen Einwirkung auf die Leber selbst, auf die mit ihr in Verbindung stehenden Organsysteme und den gesamten von der Leber beherrschten Stoffwechsel des Körpers. Sie können auftreten sowohl bei den akuten als auch bei den chronischen Entzündungsprozessen, soweit sie ein gewisses Ausmaß der Leberschädigung angenommen haben, also sowohl bei der akuten Hepatitis im Prodromalstadium als auch auf dem Höhepunkt der Erkrankung, bei den chronischen Krankheitsformen, der chronischen Hepatitis und den Cirrhosen, ja auch bei zirkumskripten Erkrankungen der Leber, wie z. B. beim Leberabszeß oder bei der Metastasenleber, wenn das umgebende Lebergewebe nennenswert durch die Schädigung in Mitleidenschaft gezogen wurde. Natürlich gibt es bestimmte Konstellationen der subjektiven Symptome, die noch weiterhin charakteristische Aussagen gestatten, wie der posthepatitische Beschwerdenkomplex bei der chronischen und subchronischen Hepatitis. Auf diese wird in dem betreffenden Abschnitt (S. 102) noch besonders eingegangen werden. Schwierigkeiten können entstehen bei der Beurteilung der subjektiven Symptome, wenn Überschneidungen mit anderen, wohlcharakterisierten Organerkrankungen vorliegen, z. B. komplizierende Erkrankungen des Magen und Darmkanals oder der abführenden Gallenwege. Hier muß der objektive Untersuchungsbefund vielfach korrigierend eingreifen. Dasselbe trifft zu, wenn es sich um Metastasen eines Karzinoms handelt und die toxischen Einwirkungen der primären Geschwulsterkrankung die durch die Leberbeteiligung hervorgerufenen Beschwerden überdecken.

Für die unkomplizierten und sich nur auf die Leber beziehenden Beschwerden des Kranken muß aber daran festgehalten werden, daß sie einen bestimmten Beschwerdekreis umfassen, der in jedem Falle den Gedanken auf das Vorliegen einer Leberstörung aufkommen lassen muß.

Der charakteristische Beschwerdenkomplex des Leberkranken gliedert sich in dyspeptische Beschwerden und in nervöse Allgemeinerscheinungen. Ein ausgesprochenes Druck- und Schmerzgefühl in der Lebergegend, auch ein direktes Schweregefühl mit Beengung in der rechten Oberbauchgegend, ist nur in Fällen vorhanden, in denen schon eine nennenswerte Lebervergrößerung besteht. Insofern ist dieses Symptom nicht ausschlaggebend. Es ist also mehr Wert auf die allgemeinen Beschwerden des Leberkranken zu legen. Vielfach ist ein beherrschendes Symptom die Appetitlosigkeit und ein pappiger Geschmack im Munde. Das Prodromalstadium

ener akuten Hepatitis kann sich in vielen Fällen in der Form einer solchen vollen Appetitlosigkeit bemerkbar machen, die zumal bei jungen Leuten mit bis dahin glanzendem Appetit besonders auffallend sein muß. Gleichzeitige besteht vielfach eine Widerwilligkeit gegenulere fetten Speisen und alkoholischen Getranken. Eine Abneigung gegen Rauchen speziell bei solchen starken Raudern soll nach manden Autoren (*Le boulet*) besonders beweisen für das Bestehen einer Lebererkrankung sein und vor allem bei dem Beginn einer akuten Hepatitis zu beobachten sein. Nach mehreren eigenen Erfahrungen kann dieses nicht bestätigen. Man erlebt öfter, oder daß sich auch leicht bis mittelschwer Erkrankte ihre Zigaretten oder ihre Zigarrette gut munden lassen und nur ungenügsam erzählten Beschwerden Leberkrankheiten sind die Abneigung gegen Nikotin ein Symptom, das auch alle übrigen schweren Erkrankungen aufzuweisen haben. Auch bei den Cholelithiasen mit fortgeschrittenen Stadien nimmt die Inappetenz mit der Schwere der Erkrankung immer mehr zu und bereitet ernste therapeutische Schwierigkeiten. Allerdings so oft, daß ein zunehmendem Maße auch das Überhandnehmen der sonstigen dyspeptischen Symptome eine leiterische Rolle. Diese allgemeinen dyspeptischen Beschwerden äußern sich in Druckgefühl im Oberbauch, Vollegefühl und Blähungsbeschwerden, manchmal wenn auch selten in Aufstoßen und Erbrechen. Sie können die Zeit für das Vorliegen einer akuten oder chronischen Gastritis oder Gastroenteritis erkennen. Deutlicher Gasblähungen und beim Entstehen eines Ascites stehen sie akeres Druck und Spannungsgefühl in ganzen Leisten in umschriebenen Gegenden des Bauches und eine reichliche Flatulenz tritt aus verstandlich. Aber auch ohne diese schon ausgesprochenen Veränderungen der Speicheldrüsen kann eine solcher noch in das unbestimmte gastroenterale Beschwerdenkomplex der akuten oder latent verlaufenden chronischen Leberkrankheiten schon frühzeitig in Erscheinung treten, ja das erste Zeichen sein, daß die Leber leidet. Insofern ist es für den Praktiker wichtig, diesen Klagen Gehör zu schenken. Nicht immer sind diese Beschwerden konstant, rhenden es eichseln, gete mit solchen Tagen ab. Vor allem sind Daffel, der oft ausschlaggebend und lassen die Beschwerden in der einen oder anderen Richtung, exacerbieren. Dasselbe kann der Fall in infektiösen Infekten sein, wenn sie ad einen noch so harmlosen Charakter zeigen.

Der Schmerz in der Leberregion ist kein charakteristisches Zeichen und läßt eher an andersartige Erkrankungen denken, ja besonders häufig an eine Beteiligung der Gallenwege. Immerhin gibt es seltene Schmerzzustände, die auf die Leber selbst zu beziehen sind. Es kann bei akut auftretenden Stauungszuständen der Leber mit einer rasch zunehmenden Vergrößerung des Organs offenbar infolge der Kapselspannung, zu leichten Schmerzzuständen kommen, die durchaus den Eindruck eines akuten Gallensteinanfalls machen und häufig genug zu einer falschen Diagnose Veranlassung gegeben haben. Mildere Schmerzanfälle kommen gelegentlich bei Leberbeginnen einer akuten Hepatitis rasch auftreten, der kardialen Stauung, und in anderen Fällen von Cholelithiasen können auch bei akuter Leberatopie die Leberalgie und beim kurz nach Auftreten und wohl in diesen Fällen in erster Linie eine fieberhafte Entzündung, resp. esse zurückzuführen. Dank der Möglichkeit an Hand der Laparoskopie die Leber makroskopisch zu Gesicht zu

bekommen, beobachten wir viel häufiger, als es früher angenommen wurde, per hepatische Veränderungen an der Leberkapsel mit vielfach ausgedehnten und multiplen Adhäsionssträngen von der Leber zum Peritoneum, die zweifellos eine Reihe von bisher nicht feststellbaren Schmerzzuständen erklären können. *Caroli* geht sogar so weit, zu behaupten, daß die Druck- und Schmerzerscheinungen in der rechten Oberbauchgegend viel häufiger auf die Leber als auf die Gallenwege zu beziehen sind, weil der Punktionsschmerz bei der Leberpunktion nach ihm zumeist genau dem charakteristischen Beschwerdesyndrom des Leberkranken entspreche und eine Gallenerkrankung auszuschließen gestatte. Auf Grund umfassender Beobachtungen bei der Laparoskopie kann der Behauptung *Caroli* in dieser extremen Fassung nicht zugestimmt werden. Richtig ist nur, daß viel häufiger Beschwerden und Schmerzen durch akute und chronische Entzündungsprozesse der Leberkapsel hervorgerufen werden können als durch die Leber selbst. Es muß daher fraglich erscheinen, ob die frühere Anschauung zutreffend ist, daß die Schmerzzustände lediglich durch eine übermäßige und akut einsetzende Dehnung der intakten Leberkapsel hervorgerufen werden oder nicht vielmehr durch Dehnung einer durch eine schon bestehende frische Entzündliche Perihepatitis veränderten Kapsel. Da Adhäsionen von der Leber auch nach dem Netz, dem Magen und benachbarten Darmabschnitten auftreten, ist es verständlich, daß durch Zerrung auch im übrigen Leib, besonders in der unmittelbaren Umgebung der Leber, Schmerzen ausgelöst werden können, zumal wenn es sich um chronische Zustände handelt.

Besondere Bedeutung kommt den nervösen Allgemeinerscheinungen zu. Sie sind besonders ausgeprägt in Fällen, bei denen sich ein Übergang in die akute Leberatrophie einstellt, wie es bei allen diffusen und schweren Formen von Lebererkrankung der Fall sein kann. Es kommt dabei im Anfang nur zu leichten Zuständen nervöser Überreizung mit allgemeiner Unruhe, Weinerlichkeit und Schlaflosigkeit. Vielfach überraschend steigern sich diese Erscheinungen zu hochgradigen Erregungszuständen, die Kranken können keinen Augenblick Ruhe halten, und oft gesellen sich dazu Angstzustände mit Wahnideen, die den Kranken zu unbedachten Handlungen verleiten, so daß durchaus gefährliche Erscheinungen psychischer Art auftreten können. Diese Erregungszustände werden abgelöst durch depressive Stimmungslagen, und im Verlauf von Stunden kann der Kranke, immer ruhiger werdend, ins Koma gleiten. Alle diese maximalen nervösen und psychischen Erscheinungen, die als Zeichen der hepatotoxischen Schädigung, in diesem Falle als Hepatargie, zu werten sind, können in abgeschwächtem Maße und verschieden ausgeprägt auch bei jeder leichten und mittelschweren Lebererkrankung beobachtet werden. Vor allem sind Klagen über leichte Ermüdbarkeit und Nachlassen der Leistungsfähigkeit an der Tagesordnung. Manche Patienten geben an, daß sie leichter erregbar sind als früher. In anderen Fällen wird über leichte depressive Verstimmung geklagt. Die Kranken nehmen alles viel schwerer und klagen über eine auffallende Antriebshemmung. Solche Klagen werden nur allzu häufig als harmlose Überarbeitung oder mit der Modediagnose einer vegetativen Dystonie abgetan. Wenn jedoch ein Kranker selbst einen solchen Umschwung seiner nervösen und psychischen Verhaltensweise empfindet und seinem Arzt darüber klagt, sollte man hellhörig werden und nach chronischen Erkrankungszuständen der Leber fah-

den Schon nach Überstehen einer akuten Hepatitis kann noch wochenlang ein Zustand rascher Ermüdbarkeit bestehen, der sich durch den Willen nicht beheben läßt. Auch ganz besonders bei chronischen Leberstörungen können leichte nervöse Abweichungen schon ein Zeichen des posthepatitischen Beschwerdesyndroms sein, das auf die richtige Fährte führen kann. Natürlich wäre es verfehlt, jede nervöse Störung auf die Leber zu beziehen, was auch mitunter geschieht, erst im Verein mit anderen subjektiven und objektiven Symptomen kann entschieden werden, ob die Leber dabei ausschlaggebend beteiligt ist. Immerhin ist es für den Praktiker wichtig, die nervösen Symptome zu beachten und sie zum Ausgangspunkt differentialdiagnostischer Erwägungen zu machen. Schlaflosigkeit allein gehört nicht zu den Frühsymptomen einer Lebererkrankung.

Selbstverständlich muß man sich immer überlegen, ob die geschilderten nervösen und psychischen Störungen nicht auf einer anderen Ursache beruhen können. Eine Lebererkrankung bei Basedow wird natürlich viele nervöse Symptome aufweisen, die nicht mit der Leber selbst, sondern mit der Grundkrankheit der Schilddrüse zusammenhängen, vielfach auch eine Überlagerung der speziellen Symptome darstellen. Ein Karzinomkranker wird auch über Prostrationsercheinungen klagen, über Nachlassen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, auch wenn die Leber als solche noch nicht beteiligt ist. Auch Dyskinesien des Magendarmkanals, speziell im Gebiet des Duodenums oder der Gallenwege mit Schmerzattacken und Spasmen, aber auch allgemeinen nervösen oder dyspeptischen Symptomen vergesellschaftet, können sowohl das Zeichen einer Lebererkrankung sein als auch unabhängig davon auftreten. Immer wird es auf die Bewertung solcher subjektiver Beschwerden im Rahmen des Gesamtbefundes ankommen. Solche Beispiele konnten in beliebiger Zahl angeführt werden. Die wenigen geschilderten Möglichkeiten sollen nur als Hinweis dienen, eine schematische Überwertung einzelner isolierter Symptome ist unzumutbar, die Aufmerksamkeit soll stets dem Gesamtbild gelten.

Hierher gehören auch die Beschwerden rheumatischer Art sowohl in den Muskeln als auch in den Gelenken, die bei manchen Formen von Lebererkrankungen geklagt werden. Vor allem kommen solche Beschwerden im Prodromalstadium der akuten Hepatitis vor. Es ist manchmal unmöglich zu entscheiden, ob solche Beschwerden auf Grund einer primären rheumatischen Erkrankung mit nachfolgender Hepatitis bestehen oder ob sie ein toxischer bzw. allergischer Folgezustand einer schon bestehenden Hepatitis sind. Während *Schmengler* der Ansicht ist, daß eine Leberbeteiligung mit chronischer Hepatitis bis zur Cirrhose bei rheumatischen Affektionen häufig ist, kommen amerikanische Autoren auf Grund biopsischer Untersuchungen von großem Krankenmaterial zu der gegenteiligen Ansicht. Jedenfalls muß man auch solche allgemein rheumatische Beschwerden in den Bereich differentialdiagnostischer Erwägungen ziehen.

Der Juckreiz, der bei manchen ikterischen Erkrankungen eine beherrschende Rolle spielt, kann wohl in der Mehrzahl der Fälle nicht als ausschlaggebendes diagnostisches Zeichen gewertet werden. Er kommt jedoch bei der Beurteilung der Ikterusformen in Frage, worauf bei den einzelnen Krankheitszuständen näher eingegangen werden wird, wenngleich er auch bei anikterischen Lebererkrankungen vorkommt.

B. Die objektiven Symptome

I. Die Untersuchung der Leber

Für die Beurteilung des Verhaltens der Leber ist die Palpation wichtiger als die Perkussion. Auch die *Inspektion* der Lebergegend liefert nur in den allerseltensten Fällen einen entscheidenden Befund, nämlich nur dann, wenn hochgradige Veränderungen vorliegen und eine maximale Vergrößerung des Organs die dem Brustkorb direkt anliegenden Partien der Bauchwand vorwölbt oder isolierte tumorartige Ausbuchtungen, die mit der Atmung beweglich sind, zu sehen sind. Im ganzen wird also die Inspektion nur bei schweren Endzuständen einen beschränkten Hinweis geben, zumal bei so schweren Erkrankungen die Bauchwand durch Gasfüllung der Darne oder Ascites schon an sich so vorgewölbt sein kann, daß die Leber im ganzen überdeckt wird.

In erster Linie ausschlaggebend ist der *Palpationsbefund* der Leber. Für die Technik der Untersuchung ist es wichtig, daß der Kranke möglichst flach liegt und die Bauchdecken entspannt. Es empfiehlt sich, rechts neben dem Kranken sitzend die flach ausgestreckte rechte Hand auf die Bauchdecken zur Prüfung im Epigastrium aufzulegen. Manchmal ist es zweckmäßig mit der linken Hand vom Rücken aus einen Gegendruck auszuüben, um der palpierenden rechten Hand die Leber entgegenzudrücken. Nicht selten kann es von Nutzen sein, den Patienten in Diagonallage mit erhobenem Arm sowohl auf die linke als auf die rechte Seite zu lagern, um bei entspannten Bauchdecken den rechten wie den linken Leberlappen, vor allem in den seitlichen Abschnitten, besser zu fühlen. Bruskes Eindringen, gar noch mit gekrümmten Fingern, verstärkt nur die reflektorische Anspannung der Bauchdecken. Man läßt also besser die Hand mit ausgestreckten Fingern flach liegen und übt keinen stärkeren Druck auf die Bauchdecken aus, da durch stärkere Beanspruchung der Druckempfindung in den Fingerspitzen die feine Tastempfindung für den vorbeistreichenden weichen unteren Leber Rand verloren gehen kann. Auf diese Weise kann man bei starker Inspiration schon eine nur leicht vergrößerte Leber bei weicher Konsistenz fühlen. Die normale Leber ist nur in den ersten Lebensjahren, später nur ausnahmsweise, und zwar dann, wenn abnorm weiche Bauchdecken vorliegen, zu fühlen. Auch ein negativer Palpationsbefund kann infolgedessen von Wichtigkeit sein, er erhält jedoch nur einen Wert, wenn er bei subtiler Untersuchungstechnik erhoben wird. Ist die Leber vergrößert, so fühlt man bei tiefer Einatmung das Vorbeistreichen einer linear verlaufenden Kante. Bei ausgesprochenem Palpationsbefund kann man auf diese Weise den ganzen Leber Rand zur Darstellung bringen, wobei manchmal die ausgezogene Randzunge der Leber über die Finger wegschwappt. Bei der Ausatmung wird man zweckmäßigerweise die Fingerkuppen der flach aufgelegten rechten Hand etwas stärker in den Bauchraum eindringen. Man bekommt dann auch ein gewisses Gefühl eines Treppenabsatzes, indem der Leber Rand die Fingerkuppen hebt, die dann in den Bauchraum tiefer absinken. Der rechte Leberlappen ist meist besser zu fühlen als der linke, am ehesten machen sich Vergrößerungen am rechten Rand des rechten Leberlappens bemerkbar. Liegen besonders günstige Verhältnisse vor,

so kann man die normale Incisur der Leber in der Gegend der Gallenblase fühlen während die normale Gallenblase auch bei stärkerer Füllung nicht fühlbar ist. Ist also in dieser Gegend eine Vorwölbung oder gar Schmerz oder Druckempfindlichkeit festzustellen so muß dies auf eine Veränderung der Gallenblase bezogen werden. Manchmal findet sich jedoch eine nicht empfindliche zungenförmige Vorwölbung des rechten Leberlappens eines sogenannter *Riedelscher* Lappen der bedeutungslos ist. Er ist nicht druckempfindlich und zeigt keine Neauunterschiede gegenüber der übrigen Leber.

Die Palpation hat außer der Feststellung ob eine Leber vergrößert ist oder nicht die Aufgabe auch uler die Konstanz der Leber und die Beschaffenheit des Lebererrandes Auskunft zu geben. Obwohl diese Urteile manchmal sehr subjektiv gefaßt sind, läßt sich doch üblicherweise aussagen, ob die Leber vergrößert ist oder nicht. Die Konstanz aufweist, ob es sich um eine Unterscheidung der verschiedenen Leberlappen oder auch ihre Teile zu erkennen. Schon das Gefühl des über die Finger schappenden Lebererrandes kann diese Erkenntnis fördern. Weiterhin ist aber wesentlich die Beurteilung, ob der Leberrand scharf, stumpf oder abgerundet ist, ob er von weicher Beschaffenheit ist und kaum fühlbar ist, und ob er glatt ist oder Einklungen und Vorwölbungen aufweist.

B e n e r k u n g e n : e t w a s V e r g r ö ß e r u n g d e r L e b e r i s t e s a u f d i e B e d e u t u n g e n d e r B i l d u n g d e r B e s c h a f f e n h e i t d e r L e b e r o b e r f l ä c h e z u g e h e n . I s t d i e V e r g r ö ß e r u n g n u r m a ß l i c h s o l l d e r u n t e r d e n r e c h t e n B r u s t k o s t e n l i e r u n t e r t r e t e n d e T e i l d e r O b e r f l ä c h e d e s r e c h t e n L a p p e n s n i c h t a u s d e n s c h e n g u n g e n d e s U r t e i l z u l i d e n . A n d e r s b e i m l i n k e n L e b e r l a p p e n l i e r j a i n g r ö ß e r e A u s l e s u n g a l s l e r r e d e t e m E p i g a s t r u m a n l e g t u n d d e s s e n O b e r f l ä c h e b e s s e r e r r e i c h b a r s t . A u f d i e d e r A b t a s t u n g l e r v o r d e r e n L e b e r f l ä c h e s t e n e U n t e r s c h n i t t s t e d e m k i n t f l a c h a u f g e l e g t e r H a n d u n t e r v o r s i c h t g e m o b e r f l ä c h l i c h e m G l e i t e n e f o r l e r d u m s c h d e O b e r f l ä c h e g e t u l l b a r z u m a c h e n . M a n w i l f e s t z u s t e l l e n h a b e n o b d e s s e O b e r f l ä c h e d e r L e b e r o b l i g g l a t t i s t o b e r f l a u a k t e n a u f e s t o b l i c k u n g o b e r b u k e l g e V o r l i e g u n g e n l e s t e h e n u n d a f d e s s e W e s e s c h e n e i n e s a f s c h u m f n e n b e o b e r t m r a t e l e P r o z e s s e f n l e t .

■ aufschl. Bei der Palpatio aufgefunden sein kann, so kann er auch versagen.
 Wenn also nur tiefe oder gespannte Baudecken vorliegen oder aber die Leber
 in der Konstatanz sehr eng verengt ist, läßt sich das in den Finger nicht
 fassen. In diesen Fällen tritt die Perkussion in der Regel die maßgebende Rolle
 der Palpatio durchgefallen. Es werden sollte im Gegensatz zu der Perkussion der
 Tympanie eine sehr große Rolle spielen. Als solche ist die Leberdämpfung
 keine Rolle, es sei folge der Lage der Leber im Bauch. Keine solche Aus-
 künftigkeiten kann zu einer Beurteilung der absoluten Leberdämpfung mit
 der richtigen Lungengrenze zusammenfällt. Witz, steht der Perkussion der
 relativen oder absoluten Leberdämpfung mit der Bestimmung des unteren
 Leberlappens. Die Mittelstellung, in dem die Perkussion durchgefallen wer-
 den, bei einer geringen Klärfähigkeit kann angeordnet werden soll, laßt sich
 impanatide Becken, die benachbarten in verschütteten Därmen den gedampften
 Klärfähigkeit der Lebergrenze liegen kann. Die relative Leberdämpfung
 erfüllt in der Regel außen entlang dem Rippenbogen bis zur Miel-

lankularlinie, in der Mittellinie etwa in der Mitte zwischen Nabel und Basis des Schwertfortsatzes, und steigt von da aus schrag nach aufwärts bis zur Herzspitze. In der rechten mittleren Axillarlilie reicht die Leberdämpfung etwa bis zur 10. Rippe.

Der Perkussionsbefund der Leber kann in weit größerem Maße als der Palpationsbefund Schwierigkeiten bereiten und in vieler Hinsicht zu Fehlschlüssen Veranlassung geben, weil er nicht nur von dem Verhalten der Leber selbst, sondern auch von den Veränderungen der umgebenden Organe abhängig ist. Scheinbare Erweiterung der oberen Lebergrenze ohne wirkliche Vergrößerung der Leber kann auf krankhaften Veränderungen im Brustraum, wie z. B. Exsudat, Infiltrat oder Lungentumoren, beruhen. Dabei ist wichtig, zu beachten, ob die Lungengrenzen verschieblich oder unverschieblich sind. Eine gute Verschieblichkeit der Grenzen ist vorhanden, wenn die Leber bei Zwerchfellhochstand durch Meteorismus, Ascites oder Adipositas nur in den Thoraxraum hochgedrängt ist. In vielen Fällen wird es aber durch die Perkussion allein nicht zu entscheiden sein, ob ein Hohertreten der oberen Lebergrenze z. B. durch einen Leberabszeß oder einen subphrenischen Abszeß verursacht ist oder ob ein Pleuraempyem den perkutorischen Befund hervorruft. In solchen Fällen müssen andere Untersuchungsmöglichkeiten herangezogen werden. Viel eindeutiger ist das Tiefertreten der oberen Lebergrenze, das keine Bedeutung für die Leber selbst hat, sondern auf Emphysem mit Zwerchfelltiefstand zu beziehen ist. Bei stärkeren Graden von Emphysem kann die Leber im ganzen untertreten und sich in einem Herabdrücken der unteren relativen Lebergrenze äußern, auch bei der Palpation unterhalb des Rippenbogens fühlbar werden. Eine solche Lageveränderung der Leber darf dann nicht fälschlich als Lebervergrößerung bewertet werden. Manche solche scheinbaren Vergrößerungen der Leber können nur bei sinnvoller Wertung der physikalischen Untersuchungsmöglichkeiten richtig erkannt werden.

Wie bei der Palpation stoßen wir auch bei der Perkussion auf Schwierigkeiten, wenn ein stärkerer Meteorismus oder sogar ein Ascites besteht. Bei beiden Zuständen wird die Leber nach oben gedrängt und mehr oder weniger gekantet. Bei sehr starker Tympanie oder ein die Nabelhöhe übersteigender Ascites, so kann es unmöglich werden, die untere Lebergrenze festzustellen. Oft kann sowohl die Perkussion wie die Palpation erst zum Ziel führen, wenn der Ascites abgelassen ist, und dann auch meist nur in den ersten Stunden danach, solange sich nicht die Leber mit Gas gefüllt haben, oder bei Meteorismus, wenn durch das Einlegen eines hohen Darmrohres die Gasfüllung einigermaßen nachgelassen hat. Eine perkutorisch nachweisbare Vergrößerung der Leber kann durch unterhalb der Leber gelegene Prozesse vorgetauscht werden. Wenn es sich um ausgedehntere Veränderungen handelt, wie einen Hydrops der Gallenblase, Netztumoren oder ein Hypernephrom, wird der perkutorische Befund wohl selten Veranlassung zu Irrtümern geben können, jedoch kommen entzündliche oder neoplastische Veränderungen des Leberparenchyms vor, die sich dem Leberrand an seiner unteren Kante anschmiegen und dann eine wirkliche Vergrößerung der Leber vortauschen können. Auch Ausbuchtungen des unteren Leberrandes können perkutorisch zum Ausdruck kommen, allerdings nur,

wenn sie ein nennenswertes Ausmaß aufweisen feinere Konturveränderungen lassen sich dagegen nur bei der Palpation ermitteln

Im allgemeinen wird für die Beurteilung der Lebergroße der Abstand des Leberandes vom Rippenbogen in der Medioklavikularlinie in Querfingern angegeben. Man muß sich darüber klar sein daß schon die Querfingerdicke verschiedener Untersucher recht verschieden ist die Größe daher besser in Zentimetern angegeben werden würde daß aber auch dies nur eine allgemeine oberflächliche Angabe darstellt die vielfach den entscheidenden Umständen nicht gerecht werden kann. Sie mag hingegen bei allen gleichmäßigen Vergrößerungen des Organs aber da ungleich häufiger Unregelmäßigkeiten und Ausbuchtungen des unteren Leberrandes auch Verschiedenheiten in Größe und Gestalt der einzelnen Leberlappen vorkommen erscheint es besser diese Angaben durch eine genaue Beschreibung des Verlaufs des Leberrandes von rechts nach links zu ersetzen.

Die Methode der Auskultation spielt bei der Leber keine Rolle. Rauigkeiten der Leberkapsel können sich manchmal durch Auskultation bemerkbar machen sind aber in jedem solchen Fall bei der Palpation mit der flach aufgelegten Hand besser zu fühlen. Das gleiche gilt für das sog. „Hydatidenschwirren“ das an sich schon nur äußerst selten wahrnehmbar ist. Auch abnorme Pulsation ist bei der Palpation besser feststellbar am besten bei der Laparoskopie zu beobachten.

2 Die Untersuchung der Milz

Die normale Milz ist nicht fühlbar ihr vorderer Rand ist bei der Perkussion wenn nicht abnorme Gasblähung vorliegt 4—6 cm vom Rippenbogen entfernt festzustellen. Ist eine vergrößerte Milz vorhanden so wird sich dies anfänglich nur perkutorisch feststellen lassen. Die vordere Milzgrenze drängt dann mehr oder weniger vor in die Nahe des Rippenbogens. Erst bei einer einigermaßen nennenswerten Milzvergrößerung wird die Milz unter dem linken Rippenbogen durch Palpation nachweisbar. Der Nachweis einer vergrößerten Milz ist bei allen Leberkrankheiten von erheblicher diagnostischer Bedeutung. Bekanntlich wird die Milz am besten in rechter Diagonallage palpiert sie kann aber nicht selten bei Rückenlage noch besser fühlbar sein wenn das Abdomen relativ weich und leer ist. Das letztere ist meist dann der Fall wenn der linke Leberlappen stark vergrößert und dünn oder die Milz mehr nach seitlich und hinten verschoben ist. Gegenüber einem weit nach links reichenden vergrößerten linken Leberlappen läßt sich meist die Milz als gesonderter Körper feststellen der zwar dieselbe Härte der Konsistenz aufweisen kann aber meist einen glatten abgestumpften Rand hat und an dem sich vielfach eine deutliche Kerle entsprechend der Milzinzisur am oberen Rand palpieren läßt. Manchmal allerdings kann die Größe des linken Leberlappens die Fühlbarkeit der Milz so beschränken daß sich ein sicheres Urteil durch die Palpation allein nicht gewinnen läßt. Die Konsistenz der Milz ist bei Leberkrankheiten selten weich. Selbst bei frischen Fällen von akuter Hepatitis fühlt sich die Milz schon prall und leicht induriert an. Bei langedauernder Krankheit nimmt die Konsistenz zu.

Auch die Milzuntersuchung kann bei Bestehen eines Ascites oder eines Meteorismus durch Hohlraumerguß oder Überlagerung so erschwert sein daß die Feststellung der Milzgröße unmöglich wird.

3. Die Röntgenuntersuchung von Leber und Milz

Der Röntgenuntersuchung von Leber- und Milzvergrößerungen kommt nur ein bescheidener Wert zu. Die untere Begrenzung der Leber ist vielfach nicht zu erkennen, weil sie in die schattengebenden Massen der Bauchhöhle übergeht. Man kann jedoch mitunter, wenn das Querkolon und die Gegend der rechten Flexur gasgefüllt sind, den ganzen Leberrand übersehen, sich ein Bild von der Größe des Organs machen und sogar einzelne größere Ausbuchtungen des Randes gut überblicken. Dasselbe trifft auch für die Beurteilung der Milzgröße zu, die man meist sogar besser als den Leberrand infolge der häufigen Gasfüllung der linken Flexur bei



Abb 1 Thorotrast Leber

der Durchleuchtung bestimmen kann. Der obere Leberrand ist gut zu erkennen, da er mit der Begrenzung durch das Zwerchfell zusammenfällt. Feine Unterschiede der Leberoberfläche gehen jedoch in dem Zwerchfellschatten unter. Es kann sich also nur darum handeln, massive Veränderungen der Leberkuppe als Vorwölben bei Tumoren, Abszessen oder Echinokokkenblasen zur Darstellung zu bringen. Selten kann es möglich sein, den oberen Leberrand bei der sogenannten Interposition des Kolons zu übersehen, wenn sich bei starkem Meteorismus, bei Lebersenkung oder Verziehungen das Querkolon zwischen Leberkuppe und Zwerchfell geschoben hat, ein Zustand, der jedoch bei Lebererkrankungen äußerst selten vorzukommen pflegt.

Beim artifiziiellen Pneumoperitoneum ist in der linken Seitenlage die Oberfläche der Leber sichtbar. An ihr werden sich Unebenheiten stärkerer Art, wie Metastasen, Abszesse oder Echinokokkusblasen, die oberflächlich gelegen sind, deutlich abheben. Zudem werden damit auch einzelne oder multiple Adhasionen sichtbar. Im ganzen ist jedoch diese röntgenologische Methode nur in besonders gelagerten Fällen von ausschlaggebendem Wert.

Versuche, die Leber durch Injektion von strahlenundurchlässigen Substanzen bei der Röntgendarstellung sichtbar zu machen (Hepato Laenographie), haben bis jetzt zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt. Dringend zu warnen ist vor der Verwen-

dung von thoriumhaltigen Kontrastmitteln wie Thorotrast, wie sie in früheren Jahren vielfach angewandt wurden. Es haben sich bei diesen radioaktiven, strahlenden Stoffen schwere Leberveränderungen ergeben, die erst nach vielen Jahren schwere irreparable Schädigungen z. T. Übergang in Tumornachstum, erzeugten.

Ein Beispiel gibt Abb. 1. Es handelte sich um folgenden Fall: H. W., ♂ 34 Jahre 1941 Verwundung am rechten Oberschenkel mit anschließender Aneurysmbildung. Zu



Abb. 2 Abdomenleeraufnahme. Deutliche Darstellung von Leber und Milz

dessen Darstellung wurden insgesamt 60 ccm Thorotrast in 3 Sitzungen verabfolgt. Seit dem in zunehmendem Maße Leistungsschwäche, seit 1943 immer wieder Oberbauchkoliken. Schon damals wurde eine Schattenbildung in Leber und Milz nachgewiesen. Die verschiedensten Versuche, Thorotrast zur Ausscheidung zu bringen, schlugen fehl. 1952 traten Gallenkoliken auf. Seit 1954 vermehrt Oberbauchkoliken, die den Patienten völlig erwerbsunfähig machten. Befund bei der Aufnahme am 8. März 1954: Mäßige Abwehrspannung im rechten Oberbauch, besonders die Gallenblase; wenigstens druckempfindlich. Leber am Rippenbogen induriert, sichtbar. Milz nur perkutorisch vergrößert, kein Ikterus. Bilirubin nicht erhöht. Labilitätsproben o. B. Nur Calaktoselistung deutlich positiv (0,54%, 27 g). Das Röntgenbild gibt eine vollständige diffuse Schattenbildung von Leber und Milz, die die ganzen Umfangskonturen erkennen läßt (Abb. 2). Die nähere Beobachtung zeigt eine



Abb 3 a Dichte Thorotrast Ablagerungen in den Lymphspalten vor allem in der Leber kapsel Vergr 1 24 Farbgr HE

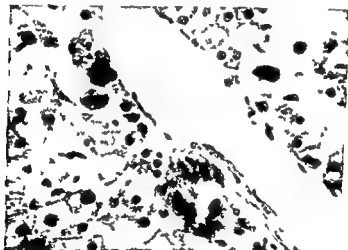


Abb 3 b Thorotrast Ablagerungen in Gefäßwandzellen Vergr 1 350 Farbgr HE

minste Kornelung die offenbar den herdförmigen Thorotrastablagerungen entspricht. Bei der Laparoskopie zeigt sich, daß beide Leberlappen nicht nennenswert vergrößert sind. Beide Lappen zeigen diffuse perihepatitische Auflagerungen, wobei die Oberfläche deutlich nach gehockert ist. Der Lebertrand ist etwas eingekerbt. Histologisch findet sich (Abb 3) diffus eine fischrogenähnliche Fremdkorpereinlagerung in graubraunen Klumpchen, die hauptsächlich in den Gefäßwänden und um die Gefäße herum abgelagert ist, vereinzelt auch in den Kupfferschen Sternzellen und ganz vereinzelt in Leberzellen. In Spezialpräparaten ließ sich die Strahlungswirkung des radioaktiven Thorotrasts im Schnitt feststellen. Die Leberzellen zeigen größtenteils ein helles, wabiges zum Teil ein dichtes Protoplasma, die Zellkerne sind ungleich groß, die Glissonschen Dreiecke sind nicht vergrößert und enthalten nur ganz vereinzelt kleine Rundzelleninfiltrate. (Dr. Pict onka)

Es handelt sich also in diesem Falle um eine irreparable Schädigung, die noch nicht zu Cirrhose oder Tumorentstehung, sondern nur zu ausgedehnten perihepatitischen Veränderungen geführt hat, vielleicht wegen des noch relativ kurzen Zeitraums seit Einverleibung des Thorotrasts. Da jedoch keinerlei Möglichkeit besteht, die strahlende Materie aus Leber und Milz zu entfernen, muß mit einem dauernden



Abb 4 a u b Ösophagus Varizen

Reizzustand gerechnet werden. Weil man schon seit langen Jahren die Schädlichkeit des Thorotrasts erkannt hat, wird es nicht mehr angewandt. Da sich aber jetzt erst die Schädigungen bemerkbar machen, ist es wichtig, diese bei Röntgenuntersuchungen festzustellenden Befunde zu erkennen.

Die Röntgenuntersuchung des Magendarmkanals kann manchmal indirekte Hinweise auf das Bestehen einer Lebererkrankung ergeben. Bei starken Lebertvergrößerungen findet sich eine deutliche Linkslage des verdrängten Magenschattens. Direkte durch Unebenheiten des Leberrandes hervorgerufene Aussparungen sind jedoch meist nicht festzustellen. Dagegen ist der Nachweis von Ösophagusvarizen für die Diagnose einer Cirrhose wichtig, sobald sich Portalkreislaufstörungen bemerkbar machen. Sie finden sich als wulst- oder knollenförmige Aussparungen im Ösophagusschatten (Abb. 4). Sowohl bei akuten wie bei chronischen Lebererkrankungen, speziell Hepatitiden, wird der Röntgenuntersuchung des Duodenums er-



Abb 3 a Dichte Thorotrast Ablagerungen in den Lymphspalten vor allem in der Leber kapsel Vergr 1 24 Farbgr HE

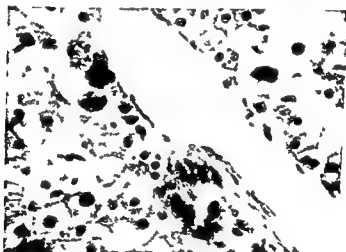


Abb 3 b Thorotrast Ablagerungen in Gefäßwandzellen Vergr 1 350 Farbgr HE

feinste Kornelung die offenbar den herdformigen Thorotrastablagerungen entspricht. Bei der Laparoskopie zeigt sich daß beide Leberlappen nicht nennenswert vergrößert sind. Beide Lappen zeigen diffuse perihepatische Auflagerungen wobei die Oberfläche deutlich flach gehockert ist. Der Lebertrand ist etwas eingekerbt. Histologisch findet sich (Abb 3) diffus eine fischrogenähnliche Fremdkorpereinklagerung in graubraunen Klumpchen die hauptsächlich in den Gefäßwänden und um die Gefäße herum abgelagert ist vereinzelt auch in den Kupfferschen Sternzellen und ganz vereinzelt in Leberzellen. In Spezialpräparaten ließ sich die Strahlungswirkung des radioaktiven Thorotrasts im Schnitt feststellen. Die Leberzellen zeigen größtenteils ein helles wabiges zum Teil ein dichtes Protoplasma die Zellkerne sind ungleich groß die Glissonschen Dreiecke sind nicht verbreitert und enthalten nur ganz vereinzelt kleine Rundzelleninfiltrate (Dr. Pietzonka).

in blinder Punktion bei der von unangenehmen Komplikationen berichtet wird läßt sich die Untersuchung bei der Laparoskopie unter Sicht des Auges gefahrlos ausführen. Da die Methode nur der Klinik vorbehalten bleibt, soll auf Beschreibung von Einzelheiten verzichtet werden. Wie die Abb. 5a und b zeigen, ist es auf diese Weise möglich, eine genaue Analyse des Verlaufs der Pfortaderäste zu gewinnen und wichtige Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose der intra- oder extrahepatischen Verlaufsformen der großen und kleinen Gefäße des Pfortaderkreislaufts zu bekommen (Léger u. Mitarb., Solkin u. Mitarb., Glezdanovic und Hauptmann u. a.).



Abb. 5b Portotomogra-
fien zum Milzhilus
Stelle, an der sie die

Von Wichtigkeit ist in manchen Fällen das Verhalten der Gallenblase und der großen Gallenwege. Schon die röntgenologische Untersuchung des Dünndarms mit entsprechenden Verzerrungen oder Abweichungen des Verlaufs kann die Aufmerksamkeit auf chronische Veränderungen an den Gallenwegen lenken. Einen sicheren diagnostischen Hinweis erlangen wir aber erst durch die Darstellung mit Kontrastmitteln oder die direkte Cholangiographie. Diese sind in dem Abschnitt über den extrahepatischen Verschlusßlektus besprochen.

4 Die Untersuchung des Abdomens

Für den aufmerksamen Untersucher ist es wesentlich, sich nicht nur auf die Untersuchung von Leber und Milz zu beschränken, sondern auch der übrigen Beschaffenheit des Abdomens und seiner Organe sorgfältige Beachtung zu schenken.

hoher Wert zugemessen. Man findet dabei *Tonusänderungen im Duodenalverlauf* in Form von Stasen oder Retroperistaltik im Verem mit Spasmen an der Pars descendens oder auch *Irritation der Schleimhaut* (Axenfeld und Brass, Patel, Goedtler).

Wie *Gjörter* an einem großen Untersuchungsmaterial meiner Klinik feststellte, handelt es sich nur um ein indirektes, vegetatives Symptom, das diagnostisch nicht



Abb 5 a Portovenographie kurz nach dem Austritt der Milzvene aus dem Milzhilus zweigt ein breites Kollateralgefäß ab, das sich weiter kranial in ein großes Venenkonvolut aufteilt.

beweisend ist, da es sich auch bei den verschiedensten andersartigen Krankheitszuständen der Bauchorgane findet.

Ein wesentliches Interesse vor allem in differentialdiagnostischer Hinsicht, gewinnt bei Störungen des Portalkreislaufes die direkte Sichtbarmachung der Vena portae und ihrer Äste mit den modernen Methoden der Gefäßdarstellung. Die direkte Füllung der Vena portae mit einem schattengebenden Mittel war bislang nur bei Eröffnung der Bauchhöhle anlässlich chirurgischen Eingreifens möglich. Neuerdings wurde jedoch die *Portovenographie* von Abeata und Campi entwickelt, bei der durch Punktion der Milz sich die Füllung bewerkstelligen läßt. Besser als

in blinder Punktion, bei der von unangenehmen Komplikationen berichtet wird, läßt sich die Untersuchung bei der Laparoskopie unter Sicht des Auges gefahrlos ausführen. Da die Methode nur der Klinik vorbehalten bleibt, soll auf Beschreibung von Einzelheiten verzichtet werden. Wie die Abb. 5a und b zeigen, ist es auf diese Weise möglich, eine genaue Analyse des Verlaufs der Pfortaderäste zu gewinnen und wichtige Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose der intra- oder extrahepatischen Verlaufsformen der großen und kleinen Gefäße des Pfortaderkreislaufts zu bekommen (Léger u. Mitarb., Solkin u. Mitarb., Gvozdanovic und Hauptmann u. a.).

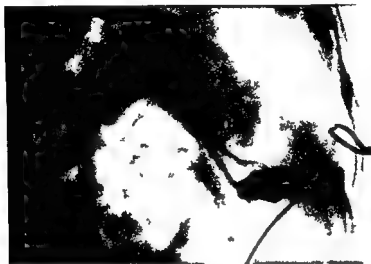


Abb. 5b Portaliographie. Das Kontrastmittel fließt innerhalb der Milz auf zwei getrennten Bahnen zum Milzhilus. Die Milzvene ist sehr breit und stark bogenförmig gekrümmt. An der Stelle, an der sie die Wuhbaule erreicht, zieht ein breites, stark gewundenes verlaufendes Kollaterale Gefäß nach kranial.

Von Wichtigkeit ist in manchen Fällen das Verhalten der Gallenblase und der großen Gallenwege. Schon die röntgenologische Untersuchung des Duodenums mit entsprechenden Verzerrungen oder Abweichungen des Verlaufs kann die Aufmerksamkeit auf chronische Veränderungen an den Gallenwegen lenken. Einen sicheren diagnostischen Hinweis erlangen wir aber erst durch die Darstellung mit Kontrastmitteln oder die direkte Cholangiographie. Diese sind in dem Abschnitt über den extrahepatischen Verslußikterus besprochen.

4 Die Untersuchung des Abdomens

Für den aufmerksamen Untersucher ist es wesentlich, sich nicht nur auf die Untersuchung von Leber und Milz zu beschränken, sondern auch der übrigen Beschaffenheit des Abdomens und seiner Organe sorgfältige Beachtung zu schenken.

Wie oben schon ausgeführt wurde, sprechen ja viele der subjektiven Symptome für die Mitbeteiligung anderer Abdominalorgane. Schon die Klagen über Magenbeschwerden, über Obstipation im Wechsel mit Durchfällen sprechen dafür, daß in ausgedehntem Maße der Magendarmkanal beteiligt ist. Objektiv läßt sich in vielen Fällen ein spastisch kontrahiertes Kolon, eine Druckempfindlichkeit der Magen- oder Duodenalgegend feststellen, besonders beachtenswert ist aber das Auftreten eines leichten Meteorismus als Zeichen einer beginnenden Lebererkrankung oder eines chronisch gewordenen Leberleidens, wenn er sich in konstanter Form äußert. Meist findet sich erst eine Auftreibung in den oberen Bauchpartien mit einer Tympanie bei der Perkussion im Epigastrium, besonders unter dem linken Rippenbogen und den darüberliegenden Bezirken, wie sie speziell bei einer vermehrten Gasfüllung im Querkolon und in der Gegend der linken Flexur vorhanden ist. Mit der Zunahme des Meteorismus kommt es jedoch zu einer gleichmäßigen Vorwölbung der Bauchdecken mit Verstrichensein des Nabels und einem sogenannten Trommelbauch. Meist ist der Meteorismus der Vorbote eines Ascites. „Erst der Wind und dann der Regen“, heißt eine französische Regel. Geringe Mengen von Ascites können der Untersuchung entgehen, jedoch fällt schon in Anfangsstadien eine gewisse Ausweitung der Flanken des Leibes auf. Besser lassen sich schon geringe Mengen von Ascites im Stehen mit der Perkussion nachweisen, wobei die Veränderung der Dämpfungslinie vom Stehen zum Liegen besonders deutlich bemerkbar wird. Nimmt der Ascites zu, so ist bald sein Nachweis durch die horizontale Begrenzung der Dämpfung bei Lagewechsel und die Fluktuation bei Beklopfen mit der Hand nicht schwer. Ascites allein wie auch im Verein mit Meteorismus ist an sich noch kein Beweis für das Bestehen einer Lebererkrankung, zumal, wie schon oben erwähnt, bei erheblicher Füllung des Abdomens mit Flüssigkeit weder Leber noch Milz sicher beurteilt werden können. Der Ascites kann bekanntlich auch bei peritonealen entzündlichen oder karzinomatösen Prozessen, z. B. Genitaltumoren bei Frauen, auftreten oder auf kardialer Stauung beruhen. Nach Ablassen des Ascites durch Punktion wird in dieser Richtung die gründliche Palpation des Abdomens und die Untersuchung der Ascitesflüssigkeit weiterhelfen. Allerdings muß diese Palpation in direktem Anschluß an die Punktion erfolgen, weil verhältnismäßig schnell der durch Ablassen des Ascites im Bauch gewonnene Raum wieder durch geblähte Darmschlingen ausgefüllt wird und die weitere Palpation erschwert.

Weiterhin ist von besonderer Wichtigkeit die genaue Beobachtung des Verlaufs der Gefäße in der Bauchhaut, die schon auf beginnende Störungen des Pfortaderkreislaufes Hinweise geben kann. Im ausgebildeten Stadium einer Lebereirrhose ist eine mächtige Erweiterung zahlreicher oberflächlicher Bauchvenen zu erkennen, die zu dem als *Caput medusae* bezeichneten typischen Bild (Abb. 6) führen. Man sieht auch Erweiterung der oberflächlichen Venen am Übergang vom Bauch zur Brust wie auch zu den unteren Extremitäten hin. Durch Druck mit dem Finger kann man sich über die Stromrichtung orientieren und feststellen, daß der Abfluß des Blutes von der Leber weg erfolgt. Dies ist deshalb erforderlich, weil es auch bei anderen raum- und abflußbeengenden Krankheitszuständen in der Bauchhöhle zu ähnlich aussehenden Venenerweiterungen kommt. Dieses eben geschilderte Bild ist nun im Beginn einer sich anbahnenden Portalkreislaufstörung nur angedeutet.

vorhanden. Auch kann es sich nicht nur bei Cirrhosen finden sondern auch bei akuten Hepatitiden, die mit schweren dystrophischen Prozessen einhergehen. Dabei findet man nur bei genauer Betrachtung eventuell nur mit Infrarotbesichtigung (Abb 7) schon eine vermehrte venöse Gefäßzeichnung. Wie die Erfahrung bei Laparoskopien erweist ist in solchen Fällen sogar nur an den parietalen Peritonealabschnitten die Vermehrung der Gefäße zu erkennen. Bessert sich der Leberzustand an können solche minimalen beginnenden Gefäßerweiterungen wieder zurückgehen.



Abb 7 Ein Patient bei dem nur die Infrarotaufnahme zeigt daß bereits ein ausgedehneter Kollateralkreislauf besteht

Abb 8 Caput medusae

schreitet die Erkrankung jedoch unaufhaltsam weiter so bilden sich im Lauf der Zeit immer mehr solche erst nur haarnadelgroße Venen zu mächtigen die Hautoberfläche in dicken Strängen überragenden Venenkonvoluten aus.

5 Die Haut

Ikterus der Haut ist kein obligates Symptom bei Leberkrankheiten denn es gibt bekanntlich viele die anikterisch verlaufen. Die Gelbfärbung bei beginnendem Ikterus zeigt sich zuerst an den Skleren bei weiterer Zunahme an der Haut des Bauches der Brust und des Gesichtes deutlicher als an den Extremitäten. Bei starken Graden von Ikterus kann vor allem bei vollblütigen jugendlichen Menschen mit hepatitischem Ikterus die Hautfarbe rotlich-dunkelgelb werden. Man spricht von einem **Rubinikterus**. Bei langlebiger medikamentöser Gallenstauung spielt die ikterische Hautverfärbung leicht ins Grüngelbliche hinüber offenbar infolge Verdauungsstörung. Man bezeichnet dies als **Verdinikterus**. Auch bei hämolytischem

Ikterus kann in starken Graden ein solcher Verdunkler auftreten, zumal nach hämolytischen Krisen. Meist ist aber die Hautfarbe mehr strohgelb, also deutlich unterschieden von dem Rubinikterus eines parenchymatösen Ikterus. Die Beachtung dieser Farbnuancen der Hauttonung kann in manchen Fällen entscheidende diagnostische Hinweise geben. Beim Abklingen eines Ikterus sieht man auch wieder, daß die Reste der ikterischen Farbtöne sich am längsten in der Bauchhaut und im Augenweiß halten. Nach Eppinger verschwindet der Ikterus bei einem mechanischen Ikterus schneller aus der Haut als bei einem hepatischen Ikterus.

Die Gelbfärbung der Haut ist nicht immer identisch mit einem Ikterus. So kann z. B. nach Zufuhr einer Reihe von gelben Farbstoffen, die therapeutisch verwandt

werden, wie Atebrin, Trypaffa, Vin oder Neotropin, oder nach anderen, wie Fluorescein oder Pikrinsäure, die gelegentlich zur Vortäuschung eines Ikterus eingenommen wurden, eine Gelbfärbung der Haut auftreten, die allerdings dem Erfahrenen meist durch eine andersartige Farbtonung, oft auch durch das Nichtbefallensein der Konjunktiven, kenntlich ist. Auch die bei manchen Menschen, speziell auch bei Diabetikern, als Xanthosis diabetica auftretende Gelbfärbung des Fettgewebes an Hand und Fußtellern wie auch im Gesicht nach reichlicher Gemüsezufuhr infolge Carotin einlagerung unterscheidet sich ebenso wie die gelegentlich vor-



Abb. 6 „Sternchen“ Figuren im Bereich der Schulter eines Pat. mit Lebercirrhose

kommende Xanthoproteinfärbung der Haut nach Salpetersäurewirkung durch das fleckweise Auftreten von dem echten Ikterus der zu diffuser Gelbfärbung führt. Bestehen Zweifel, ob es sich um einen echten Ikterus handelt, so wird der Beweis durch die Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blute leicht zu erbringen sein.

Die Betrachtung der Haut gibt auch bei Fehlen eines Ikterus häufig wichtige Hinweise auf das Bestehen einer Lebererkrankung. Das Hautkolorit bei chronischen Lebererkrankungen kann zumal wenn Anämien bestehen, blass oder schmutziggrau, manchmal mit einem Stich ins Gelbliche sein, auch wenn kein manifester Ikterus besteht. Besonders ausgeprägt ist die schmutziggraue Gesichtsfarbe bei Pigmentcirrhosen; sie kommt aber auch bei andersartigen chronischen Zuständen vor. Ein Leberkarzinom oder eine Metastasenleber kann sich dem Kundigen schon durch die blassere, welke Hautbeschaffenheit anzeigen. Andererseits kommt es auch zu auf fallenden Kapillarerweiterungen, z. B. des Gesichtes, sowohl bei akuten Zuständen wie bei manchen Cirrhosen, nicht nur unter dem Einfluß des Alkohols. Kalk macht

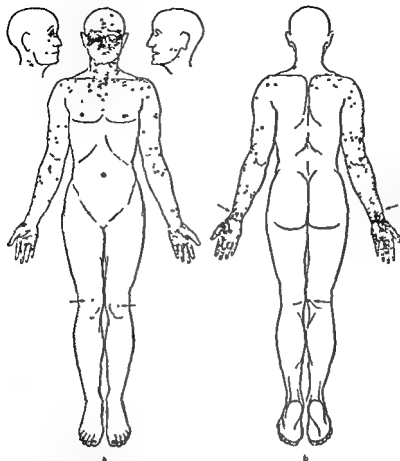


Abb 9 a u b Verteilung der „Sterndchen“ Figuren auf die verschiedenen Körperregionen
[nach G. A. Martin Z. klin. Med. 153 (1955) S. 492]

auf gelegentliche exanthemartige Rotungen bei dystrophischen Prozessen aufmerksam, die er beobachtet hat.

Ein besonderes Interesse verdienen die *Sterndchenfiguren* oder *Spinnennetze* (*spider nets*), denen schon *Eppinger* erhöhte Aufmerksamkeit widmete. Es handelt sich um kleinste Kapillarerweiterungen, die spinnenartige Fortsätze nach der Umgebung aussenden (Abb. 8), die manchmal nur mit der Lupe in ihrer Ausdehnung und Form zu erkennen sind, manchmal aber auch Pflennetzgröße annehmen können. Sie finden sich vornehmlich an Brust, Gesicht, Hals und Rücken, weniger an den Armen und nur ganz vereinzelt am Bauch und an den unteren Extremitäten. Ihre Verteilung geht aus der Abb. 9 hervor. Solche Sterndchenfiguren können manchmal über Nacht aufschüßen und nach einiger Zeit wieder verschwinden. Auf welchen

Ursachen das Aufschießen dieser Kapillarserscheinungen beruht, ist noch ganz unklar. Sie finden sich am häufigsten bei Cirrhosen, kommen aber auch im Verlauf von chronischen Hepatiden nicht selten vor und können mit gewissen Einschränkungen prognostische Bedeutung erlangen. Dabei ist jedoch zu betonen, daß diese Sternchenfiguren keineswegs pathognomonisch für eine Lebererkrankung sind. Sie kommen auch bei normaler Schwangerschaft, bei Karzinomen, die nicht die Leber betreffen, ja selbst bei ganz Gesunden, wenn auch da nur in vereinzelten Exemplaren, vor. Man wird sie also immer nur im Verein mit der übrigen Leberdiagnostik verwerten können.

Ebensowenig ist eine andere Kapillarveränderung, das *Palmarerythem*, spezifisch für Lebererkrankungen. Es handelt sich um eine fleckige Rotung der Gegend des Daumen- und Kleinfingerballens sowie der Fingerspitzen, meist vorwiegend der Handinnenfläche, seltener der Fußsohlen. Man findet das Palmarerythem hauptsächlich bei Lebercirrhosen im fortgeschrittenen Stadium, nicht so häufig bei chronischer Hepatitis. Auch dabei muß jedoch daran erinnert werden, daß ein Palmarerythem auch bei andersartigen nicht die Leber betreffenden Krankheiten ange troffen werden kann (Waldenström), also kein spezifisches Leberzeichen darstellt.

Bei manchen langdauernden biliaren Cirrhosen kommt es zum Auftreten von Xanthomen in Gesicht und Extremitäten, besonders charakteristisch bei der zu den Lipoidosen zu rechnenden primären xanthomatösen biliaren oder pericholangitischen Cirrhose (Thannhauser).

6. Die Atemluft

Wer mit einem guten Geruchsvermögen ausgestattet ist, wird es sich zur Gewohnheit machen, die Atemluft eines Leberkranken auf das Vorhandensein eines *hepatischen Foetors* zu kontrollieren. Es handelt sich um einen eigentümlichen süßlichen Geruch nach Leber, der nicht näher differenzierbar ist, aber bestimmte diagnostische Schlüsse zuläßt. Er scheint mit dem Vorhandensein von zerfallendem Lebergewebe, also dystrophischen oder atrophischen Prozessen in der Leber, zusammenzuhängen. Jedenfalls ist der Foetor hepaticus immer ein ernstes Zeichen für die drohende Gefahr des Übergangs in die akute Leberatrophie. Sein Nachweis ist allerdings an die subjektive und individuell verschiedene Feinheit des Geruchsvermögens des Untersuchers gebunden. Stärkere Grade sind sicher für jeden Untersucher zu erkennen, feinere Unterschiede lassen sich bei entsprechender Kenntnis und Übung bestimmen. Als Fehlerquelle kann nur der Methioningeruch in der Atemluft bei Kranken, die mit Methionin behandelt werden, in Frage kommen, wenngleich Untersucher mit besonders feiner Nase auch hierbei Unterschiede feststellen können.

Butt hat neuerdings feststellen können, daß an Hand von jahrelanger Beobachtung nicht nur beim hepatischen Ikterus, sondern auch beim mechanischen Ikterus ein Foetor hepaticus, manchmal in Intervallen und über Monate hinweg auftreten kann, allerdings beim letzteren seltener, was durchaus nicht verwunderlich ist, weil bei langdauernder Stauung bekanntlich das Leberparenchym sekundär geschädigt wird und ebenso dystrophische Prozesse vorkommen können. Ob die Ansicht von Butt zutrifft, daß es sich bei dem Geruchsstoff des Foetor hepaticus

um einen normalerweise im Stoffwechsel vorkommenden Stoff handelt der nur bei Leberschädigung nicht weiter abgebaut sondern in der Atemluft und dem Urin ausgeschieden wird also ein direktes Schädigungszeichen der Leberfunktion darstellt kann nicht entschieden werden zumal die Versuche Butts den Stoff zu isolieren und chemisch zu bestimmen fehlgeschlagen sind

7 Laboratoriumsuntersuchungen

Die klinische Diagnose einer Leberkrankheit basiert im wesentlichen auf den bisher geschilderten ärztlichen diagnostischen Untersuchungsmethoden allgemeiner Art die jedem Praktiker zugänglich sind Diese Möglichkeiten müssen erst erschöpft sein ehe zur Sicherung der vermutlichen Diagnose oder differentialdiagnostischer Überlegungen das Laboratorium zu Hilfe gerufen wird Wohl kann die Untersuchung von Stuhl Urin und Blut wesentliche Hinweise geben, auch können die verschiedenen speziellen Blutproben und Funktionsprüfungen in mancher Hinsicht feinere Unterscheidungsmöglichkeiten bringen im Prinzip muß aber in den meisten Fällen schon durch die allgemeinen Untersuchungsmethoden wenn nicht die fertige Diagnose so doch der Verdacht auf eine bestimmte Differentialdiagnose wenigstens in allgemeiner Richtung gegeben sein Jedenfalls ist die Überwertung der Laboratoriumsuntersuchungen durchaus unhereditigt Natürlich gibt es auch Fälle die weder mit den allgemeinen Untersuchungsmethoden noch mit den Laboratoriumsuntersuchungen eindeutig geklärt werden können und bei denen erst durch die biopsischen Untersuchungsmethoden die Diagnose eindeutig wird Dies soll aber nicht heißen daß den Laboratoriumsuntersuchungen ihr Wert abgesprochen werden soll Im Gegenteil nur sollen sie an den bescheidenen Platz im Rahmen der gesamten Untersuchungsmethoden verwiesen werden der ihnen zu kommt

Unter diesem Gesichtspunkt sollen diejenigen Laboratoriumsuntersuchungen die hauptsächlich für den Praktiker wichtig sind in ihrer Bewertung geschildert werden wobei auf Methodisches mit Absicht verzichtet wird da dies in einschlägigen Werken nachgelesen werden kann

a) Die Untersuchung des Urins

Bei den engen Beziehungen der Leber zum Wasser und Mineralhaushalt ist die Beachtung der *Diurese* wichtig Im Beginn einer akuten Hepatitis kommt es gleichzeitig mit der Leberschwellung mit und ohne Ikterus zu einer Wasserretention des Körpers und verringerteter Diurese Dies dauert so lange an bis sich ein Umschwung zur Besserung einstellt und damit die Diurese ansteigt und einer zeitweisen Harnstaut Platz macht Diese Erscheinung kann sogar ein sicheres prognostisches Anzeichen sein Besteht ein Ikterus so setzt die gesteigerte Diurese mit dem Abfall des Bilirubin gehaltes im Blut ein Bei Carcinomen ist nicht nur bei bestehendem Ikterus die Diurese einer Beachtung wert in erhebtem Maße natürlich bei Ascites oder Ödemen

Die *Urinfarbe* ist nicht nur vom Bilirubin gehalt abhängig sondern kann auch bei Bilirubin freiheit von dem Gehalt an Urobilin Sterkobilin oder Urochromen be-

stimmt werden. Beim hämolytischen Ikterus kann während einer Blutkrise der Urin dunkel gefärbt sein, ohne daß Bilirubin in den Urin übertritt.

Auftreten von Bilirubin im Urin äußert sich in einer zunehmenden Braunfärbung. Beim Schütteln färbt sich der Schaum gelb. Bei ausgesprochenem Ikterus ist die Färbung des Urins so dunkel, daß sie selbst den Patienten auffällt und eine spezielle Bilirubinprobe im Urin hinfällig wird. Anders, wenn es sich nur um Spuren von Bilirubin handelt, die nachgewiesen werden sollen. Bei anikterisch verlaufenden Fällen, beim Beginn eines Ikterus oder beim Abklingen eines solchen kann der Bilirubinnachweis im Urin von Bedeutung werden, zumal wenn makroskopisch keine genügende Klärung zu erreichen ist. Für die Diagnose eines hämolytischen Ikterus kann es wesentlich sein, festzustellen, daß kein Bilirubin im Urin abgeschieden wird, auch im Prodromalstadium einer Hepatitis kann schon vor dem Auftreten der ikterischen Hautfarbe eine beginnende Bilirubinausscheidung im Urin von Bedeutung sein.

Aus all diesen Gründen ist es weniger wichtig, grobe Methoden, wie z. B. die Gmelinsche Probe, anzuwenden, die doch nur eine Bestätigung des schon makroskopisch bei der Besichtigung des Urins Bekannten gibt, sondern feinere Proben, die geeignet sind, schon minimale Spuren von Bilirubin erkennen zu lassen. In dieser Richtung ist für den Praktiker in der Sprechstunde eher die Rosinsche Probe mit Überschichtung des Urins mit verdünnter Jodtinktur zu empfehlen, bei der sich an der Grenzschicht ein mehr oder weniger deutlicher grüner Ring, gegen eine weiße Unterlage betrachtet, abzeichnet. Einen besonders feinen Nachweis gestattet die Methode nach Harrison mit Papierstreifen, die, mit Bariumchlorid getränkt, in den Urin getaucht werden und beim Betupfen mit Fouchet-Reagens (25proz. Trichloressigsäure mit 0,9% Eisenchlorid) schon bei kleinsten Bilirubinmengen eine typische Grünfärbung ergeben. Die Methode wurde sogar zur halbquantitativen Schätzung des Bilirubingehalts im Urin angegeben (Haukinson, Watson und Turner), ist aber in dieser Form für den Praktiker weniger wichtig.

Die von Franke angegebene Methylenblauprobe zum Bilirubinnachweis aus dem Urin ist in neuerer Zeit wieder von vielen Seiten empfohlen worden. Sowohl amerikanischen Autoren wie auch Kalk und Wildhirt halten die Methylenprobe mit 2 Tropfen einer $\frac{1}{4}$ proz. Lösung auf 5 ccm Harn für ein sehr feines und empfindliches Reagens. Nach den Beobachtungen meiner Klinik an Tausenden von Urinproben kann ich diese Ansicht nicht teilen. Wie W. Müller und Zoller feststellten, kommen viele Fehlbeurteilungen sowohl im Beginn wie Abklingen eines Ikterus vor, da es sich nicht um eine chemische Reaktion handelt, sondern Mischungen mit den verschiedensten andersartigen Urinfarbstoffen eine Rolle spielen. Man bestimmt also mit der Methylenblauprobe nicht speziell den Bilirubingehalt.

Wichtiger als der Nachweis von Bilirubin ist meist für den Praktiker der Urobilinkörper. Diese setzen sich zusammen aus dem Urobilinogen, dem Urobilin sowie dem Stercobilinogen und dem Stercobilin. Baumgarten hat die Theorie entwickelt, daß bei dem Abbau des Bilirubins in die Urobilinkörper mit der in den Darm übertretenden Galle die Umwandlung in Stercobilinogen und Stercobilin enteral bakteriell durch ein Dehydrasesystem unter Mitwirkung der Colibazillen geschieht. Andererseits entsteht Urobilinogen durch Reduktion in den Leberzellen

infolge der Einwirkung eines ähnlichen Dehydratesystems bei Gegenwart von Tyrosin. Diese Theorie ist mit gewichtigen Argumenten von mehreren Autoren (Watson) nicht unwidersprochen geblieben. Unter anderem wurde darauf hingewiesen, daß unter Aureomycin das bekanntlich die Darmflora abtötet Urobilinogen im Urin verschwindet, was nicht mit der Theorie Baumgartels übereinstimmt. Trotz dieser Widersprüche lassen sich aber klinisch die theoretischen Anschauungen von Baumgartel in mancher Hinsicht mit Nutzen verwerten. Die bilubunreiche pleiochrome Galle bei Blutzerfall wie bei hämolytischem Ikterus hämolytischen Anämien kardialer Stauung und starken Blutextravasaten führt zu einer vermehrten Bildung von Stercobilinogen im Darm. Eine pathologische Stercobilinogenurie kommt auch dann zustande, wenn das beim mechanischen wie parenchymatösen Ikterus aus dem Gewebe wieder abziehende Bilirubin in vermehrter Menge in den Darm übertritt. Bei Gallenstauung, sowohl bei mechanischer Behinderung des Gallenabflusses wie beim parenchymatösen Ikterus, kommt das bilirubinreduzierende Ferment in der Leber zur Wirkung, das einen Teil des verstaubten Bilirubins über Mesobilirubin zu Urobilinogen reduziert. Die Tatsache, daß bei sehr starkem Ikterus mit hohem Bilirubinanstieg z. B. im Höhepunkt des ikterischen Stadiums einer Hepatitis trotzdem Urobilinogen aus dem Harn verschwindet, erklärt Baumgartel durch eine Blockierung des bilirubinreduzierenden Ferments. Nach den klinischen Untersuchungen von Stiel kommt es zu quantitativ erhöhter Stercobilinurie bei perniziöser Anämie, zu vorwiegender Stercobilinurie beim hämolytischen Ikterus, bei Malaria und beim Abklingen des hepatozellulären Ikterus. Reine Urobilinurie kann sich beim totalen Verschlussikterus vorfinden. Dabei verschwinden Stercobilinogen und Stercobilin vollständig aus Harn und Stuhl. Vorwiegende Urobilinurien finden sich bei Leberschaden aller Art, besonders im Anfang. Eine Stercobilinvermehrung setzt später ein. Bis auf die erwähnten reinen Urobilinurien und Stercobilinurien handelt es sich meist um das gemeinsame Vorkommen der Urobilinkörper.

Diese diagnostisch wichtige Unterscheidungsmöglichkeit in überwiegende oder reine Stercobilin- bzw. Urobilinausscheidung bringt jedoch dem Praktiker die Schwierigkeit, daß die Ehrlich'sche Aldehydreaktion mit der Rotfärbung des Urins wie die Schilesingersche Zinkacetatprobe mit Auftreten einer gelbgrünen Fluoreszenz sowohl bei Vorhandensein von Urobilin und Stercobilin als auch von Urobilinogen und Stercobilinogen positiv ausfallen, also keine Unterscheidung erlauben. Qualitative Proben zur Unterscheidung der verschiedenen Urobilinkörper setzen eine spezielle Laboratoriumstechnik voraus. Am ehesten ist dazu geeignet die Mesobilinurie-reaktion nach Baumgartel, bei der diese Stoffe auch in einer Mischung bestimmt werden können. Quantitative Methoden, die die Mengen an Stercobilin und Urobilin angeben könnten, liegen nicht vor. Für spezielle Zwecke können die gemeinsamen Urobilinkörper als Urobilinogen berechnet nach verschiedenen Methoden (Watson u. Mitchell, Michel) festgestellt werden.

Trotz dieser mehr theoretischen Einwände bleibt aber für die Praxis die Tatsache bestehen, daß die Urinuntersuchung mit dem Ehrlich'schen Reagens die aussagegebende Bedeutung behält, da sie bislang innehalt und eine der besten Frühen darstellt, die die Diagnose einer Leberkrankheit zu stellen gestatten. Bei Fehlen

eines Ikterus gibt die *Ehrlich* Probe an, daß eine Leberstörung besteht, allerdings mit den oben geschuldeten Einschränkungen. Nur beim Abklingen einer ikterischen Hepatitis ist Vorsicht geboten. Man nahm früher an, daß der Befund einer positiven Ehrlich-Probe immer darauf zu beziehen ist, daß die Leber noch erkrankt ist, und benutzte dies zur Beurteilung des therapeutischen Vorgehens, unter anderem auch zur Bestimmung des Zeitpunktes, wann der Patient aufstehen kann. Mit der Mesobiliviolinprobe gelingt es aber, festzustellen, daß noch dauernd positive Ehrlich-Proben nicht mehr Urobilin, sondern Stercobilin anzeigen. Es ist also ein jetzt durch aus normaler Befund aufgetreten, der nur besagt, daß der Bilirubinüberschuß mit dem Urin ausgeschieden wird, während das Fehlen von Urobilin anzeigt, daß die Leber jetzt geheilt ist. Eine Fehlerquelle der Ehrlich Probe kann auftreten, wenn, wie oben erwähnt, Antibiotica, speziell Aureomycin, Terramycin, Achromycin oder Chloramphenicol, gegeben werden. Unter dieser Beeinflussung der normalen Darmflora kann die Probe negativ werden, was nicht als Besserung der Leberleistung gewertet werden darf. Nach Absetzen der Antibiotica erscheinen Urobilinogen und Urobilin in einigen Tagen prompt wieder. Bei Verschlusikterus hat der negative Ausfall der Proben auf Urobilinkörper nur bedingten Wert. Hält der Verschuß länger an, so treten nach dem Verschwinden des Stercobilins als Zeichen der nun dazukommenden Leberschädigung wieder Urobilinogen und Urobilin im Harn auf. Bei stark ikterischen Urinen kann manchmal auf Aldehydzusatz eine Grünfärbung auftreten. Diese, grüne Aldehydreaktion stellt nichts Besonderes dar, sie beruht nach Eppinger auf einer Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin.

Die Bestimmung der Gallensäuren hat für den Praktiker wenig Wert. In Betracht kommt die *Haysche* Schwefelprobe, bei der eine Messerspitze trockener Schwefelblumen auf die Oberfläche des Urins gestreut wird und beobachtet wird, ob und wie das Schwefelpulver nach unten sinkt. Der Wert dieser Probe wird von vielen Seiten angezweifelt.

Der Nachweis von Porphyrin erfordert meist eine spezielle Laboratoriumstechnik.

b) Die Untersuchung des Stuhls

Die Feststellung der Stuhlbeschaffenheit ist bei vielen Leberkrankheiten, speziell den mit Ikterus einhergehenden, besonders wichtig. Leider verlassen sich viele Ärzte auf die Angaben der Patienten, statt sich durch eigene Inspektion ein sicheres Urteil zu bilden. Nicht nur ob ein spastischer, kleinknolliger Stuhl abgesetzt wird oder Durchfälle mit und ohne Schleim entleert werden, kann von Interesse sein, auch mikroskopische Untersuchung auf Nahrungsbestandteile, vor allem beim Verdacht auf Mitbeteiligung des Pankreas, kann wichtige Hinweise ergeben. Besonders ist bei Bestehen eines Ikterus wichtig, sich den Stuhl vorzeigen zu lassen. Es genügt nicht, sich auf die Angaben des Kranken zu verlassen, daß ein heller Stuhl besteht. In vielen Fällen kann man feststellen, daß doch keine völlige Achole besteht, sondern zum mindesten eine geringe Gallenfarbstoffabgabe besteht, obwohl der Patient selbst steif und fest behauptet, keinen gefärbten Stuhl zu haben. Vor allem zeigt sich, wenn man regelmäßig den Stuhl besichtigt, nicht nur bei einer Hepatitis, sondern auch bei Verschlusikterus, daß noch vor dem Auftreten der übrigen Besserungszeichen wenigstens intermittierend ein Gallefluß im Gang kommt.

Die makroskopische Stuhlbesichtigung genügt in den meisten Fällen vollauf. Chemische Proben wie die *Gmelinsche* Probe, die *Schmidtsche* Sublimatprobe, die *Grißaultsche* Eisenchloridreaktion oder die Probe von *Adlersberg* und *Forges* mit Trichloressigsäure, erübrigen sich meistens. Der Nachweis von Stercobilin und Urobilin im Stuhl erfordert eine dem Praktiker nicht zugängliche spezielle Laboratoriumstechnik, desgleichen die Differenzierung der einzelnen Porphyrine.

c) Die Untersuchung des Blutes

An dieser Stelle sollen nur die für den Praktiker wichtigsten Untersuchungen erörtert werden, soweit sie für seine diagnostische Beurteilung bedeutsam sind. Alle spezielleren Untersuchungen, auch auf das Vorhandensein bestimmter wichtiger Stoffe im Blut, werden in dem Abschnitt über die Funktionsdiagnostik geschildert.

Eine jedem Praktiker geläufige Untersuchung ist die Feststellung der *Blutsenkungsgeschwindigkeit*. Sie kann schon bei vielen Leberkrankheiten einen weitgehenden diagnostischen Einblick gewahren, zumal wir heute wissen, daß der Ausfall der Senkungsgeschwindigkeit weitgehend abhängig vom Eiweißbild des Bluteserums ist. Daneben spielt aber auch der Gehalt an Bilirubin und Gallensäuren, vielleicht auch noch anderer Stoffe, eine Rolle. Mit Zu allem hin summiert sich bei vielen Lebererkrankungen der Einfluß entzündlicher und infektiöser Momente, die an sich wiederum das Bluteiweißbild verändern. Es handelt sich also um durchaus komplexe Vorgänge, die sich überlagern können und daher nur ein ungefähres Urteil für die Diagnose gestatten. Bei einer akuten Hepatitis 2. II kann die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen am Anfang vermindert sein, aber mit der Zunahme der Entzündung einer Erhöhung Platz machen. Ebenso kann dies bei einer Cirrhose der Fall sein. Liegt eine stärkere Anämie vor oder handelt es sich um karzinomatöse Veränderungen, so wird sich dies in einer entsprechenden Steigerung der Blutsenkung kenntlich machen. Immerhin kann, wenn alle solche Momente auszuschließen sind, eine erhöhte Blutsenkung auf die durch die Lebererkrankung verursachte krankhafte Veränderung des Bluteiweißbildes zurückgeführt werden. Eine nähere Analyse kann jedoch aus der Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht erfolgen.

Der Praktiker kann schon bei Anstellung der Blutsenkungsprüfung aus der Farbtonung des überstehenden Serums einen ungefähren Anhalt über den Bilirubingehalt des Serums gewinnen. Der Gehalt an Bilirubin im Blut kann jedoch erst bei Anwendung quantitativer Untersuchungen im Bluteserum festgestellt werden. Eine solche Untersuchung kann auch für den Praktiker von ausschlaggebendem Wert sein, vor allem wenn es ihm daran gelegen ist, seine therapeutischen Maßnahmen auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

durch diazotierte Sulfanilsäure in einen roten Farbstoff übergeführt. Die Methode von *Hyman* und *den Bergh* ist nur eine Schätzungs-methode, die obere Grenze der Normalwerte beträgt dabei 0,5 mg%. Dabei wird nur das direkte Bilirubin bestimmt. Feiner und sicherer ist die Methode von *Jendrassik* und *Cleghorn*, die dazu noch den Vorteil besitzt, daß mit ihr Gesamtbilirubin, direktes und indirektes Bilirubin be-

stimmt werden können. Die obere Grenze der Normalwerte für Gesamtbilirubin wird dabei verschieden angegeben: sie beträgt 1,0—1,2 mg%. Für den Praktiker, der meist nicht über die erforderliche Apparatur verfügen dürfte, mag die Methode von *Hymans van den Bergh* ausreichend sein, wenn er sich nur der Einschränkungen als Schätzungsmethode bewußt bleibt.

Man unterscheidet bei der Untersuchung des Bilirubins mit dem Diazoreagens zwei verschiedene Reaktionsformen, das direkte Bilirubin im Blutserum bei dem die Färbung sofort nach Zusatz des Diazoreagens auftritt, und das indirekte Bilirubin, das sich von dem vorhergehenden dadurch unterscheidet, daß die Färbung erst nach Zusatz von Alkohol auftritt. Diesen beiden Reaktionsformen kann je nachdem eine erhebliche diagnostische Bedeutung zukommen. Über die Ursachen dieser verschiedenen Reaktion besteht noch keineswegs völlige Klarheit. Ein Teil der Autoren macht für die unterschiedliche Reaktion die Anwesenheit von Gallensäuren verantwortlich, andere wieder sehen die Ursachen in physikalisch-chemischen Veränderungen, speziell der Art der Proteinbindung. Im Gegensatz zu diesen widersprechenden Anschauungen besteht jedoch Einigkeit, daß die Unterscheidung des Bilirubins nach seiner verschiedenen Reaktion ohne Zweifel in der Klinik der Leberkrankheiten wertvoll ist. Das direkt reagierende Bilirubin findet sich vor allem bei Stauungsikterus und bei Parenchymerkrankungen der Leber, das indirekt reagierende dagegen in erster Linie bei hämolytischen Vorgängen. Auch von diesem Verhalten gibt es Abweichungen. Er kann sich bei Lebercirrhose und bei kardialer Stauungsleber indirektes Bilirubin finden, was auf das Vorliegen hämolytischer Vorgänge bezogen wird, oder es kann bei einem hämolytischen Ikterus, z. B. nach Splenektomie, zum Auftreten von direktem Bilirubin kommen, was mit einer hinzukommenden Leberschädigung erklärt wird. Eine sogenannte verzögerte Reaktion kann auftreten, wenn nebeneinander beide Reaktionsformen des Bilirubins im Serum vorhanden sind. Eine solche verzögerte Reaktion kann man auch bei einem hepatitischen Ikterus beobachten, allerdings ist im Beginn und bis zum Höhepunkt eines Ikterus bei einer akuten Hepatitis der Anteil an direktem Bilirubin groß und die verzögerte Reaktion gering, während im Abklingen eines Ikterus der Anteil an indirekt reagierendem Bilirubin immer mehr zunimmt.

Ein klinisch nachweisbarer Ikterus tritt erst dann ein, wenn der Bilirubinspiegel im Blute eine Höhe von 2,0 mg% erreicht. Es kann auch bei einer klinisch „anikterisch“ verlaufenden Leberkrankheit der Bilirubinspiegel im Blute erhöht sein, ohne sich in einem äußerlich erkennbaren Ikterus zu äußern. Daher kann die Bilirubinbestimmung im Blut bei solchen Fällen besonders wichtig sein. Bei einem Parenchym- oder Verschlussikterus können hohe Werte bis über 30 mg% für direkt reagierendes Bilirubin beobachtet werden. Beim Abklingen eines Ikterus ist es auffallend, daß die Nierenschwelle sich erhöht. Es kann vorkommen, daß bei Blutwerten über 2,0 mg%, sogar bei 4,5 mg%, kein Bilirubin mit dem Urin entleert wird, während im Beginn eines Ikterus die Nierenschwelle nieder ist.

Neuerdings hat sich gezeigt, daß der Gehalt des Blutserums an Eisen bestimmte Schlüsse in diagnostischer Hinsicht zuläßt, allerdings ist die Eisenbestimmung an eine spezielle Laboratoriumstechnik gebunden. Bei akuter Hepatitis ist der Eisengehalt regelmäßig erhöht, bei gewöhnlichen Cirrhosen meist normal oder höchstens

gering erhöht während bei der Hamochromatose sehr stark erhöhte Eisenwerte zu beobachten sind. Differentialdiagnostisch wichtig ist daß der Eisengehalt bei Verschlukterus niedrig bei gleichzeitig erhöhtem Kupfergehalt ist. Wenn also ein Praktiker die Möglichkeit hat, Eisenbestimmungen vornehmen zu lassen so wird er dadurch seine Diagnose wesentlich stützen können

II. Die speziellen Untersuchungsmethoden bei Leberkrankheiten

A Die Funktionsprüfungen

Die Prüfung der Leberfunktion ist im wesentlichen Aufgabe von Kliniken die ein entsprechendes Laboratorium zur Verfügung haben um die vielseitigen Stoffwechselleistungen der Leber in ihrer Gesamtheit überprüfen zu können. Es muß von vornherein als wichtige Erkenntnis für die Beurteilung des Wertes der Leberfunktionsprüfungen herausgestellt werden daß eine einzelne solche Funktionsprobe meist nur einen beschränkten Wert hat und mancherlei Irrtümern unterworfen sein kann. Da die Leber unzählige Partialfunktionen hat, kann es sein daß bei dem einen Zustand einer Leberschädigung nur die eine Funktion bei dem anderen eine andere gestört ist. Es kann auch wiederum der Fall sein daß im Verlauf einer Lebererkrankung zu verschiedenen Zeitpunkten verschiedene Funktionsprüfungen einen abweichenden pathologischen Befund aufweisen. Jedenfalls ist es abwegig immer nur eine einzelne Funktionsprobe zur Beurteilung der Leberfunktion zu benutzen wie es vielleicht für den Praktiker naheliegen könnte denn damit wären nur Fehlurteile zu erwarten. Es ist also nicht so daß wir wie bei der Viere mit dem Volhardschen Wasser und Konzentrationsversuch eine überragende Funktionsprüfung vor uns haben sondern bei der Leber gibt es keine solche überragende und allgemeingültige Prüfung ihrer speziellen Funktion. Diese Schwierigkeiten haben zur Aufstellung von sogenannten „Funktionspektren“ oder wie die amerikanischen Autoren sagen von „Batterien“ von Funktionsprüfungen geführt d. h. zur Aufstellung einer Reihe von speziellen Funktionsprüfungen die jeweils bestimmte Teilgebiete der Stoffwechselleistung der Leber kontrollieren.

Schlüsse auf die Funktion der Leber gestatten alle die Stoffwechseländerungen im Gesamtkörper die nach unserer Kenntnis über die pathologische Physiologie der Leber mit dieser in Zusammenhang stehen. Es werden sich also aus bestimmten Veränderungen des Blutes als Transportmittel Schlüsse ziehen lassen inwieweit die mit der Leber zusammenhängende Stoffwechselarbeit im Eiweiß- Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel usw. gestört ist. Aber wie wir es auch von anderen direkt von der Leber abhängigen Stoffwechselgebieten z. B. denen des gallenführenden Apparates mit Gallenfarbstoff und Abbauprodukten den Gallensäuren den Porphyrinen usw. wissen spielen auch außerhalb der Leber Stoffwechselorgane extrahepatischer Art

stimmt werden können. Die obere Grenze der Normalwerte für Gesamtbilirubin wird dabei verschieden angegeben: sie beträgt 10—12 mg%. Für den Praktiker der meist nicht über die erforderliche Apparatur verfügen durfte, mag die Methode von *Hjyman van den Bergh* ausreichend sein, wenn er sich nur der Einschränkungen als Schätzungsmethode bewußt bleibt.

Man unterscheidet bei der Untersuchung des Bilirubins mit dem Diazoreagens zwei verschiedene Reaktionsformen: das *direkte* Bilirubin im Blutserum, bei dem die Färbung sofort nach Zusatz des Diazoreagens auftritt, und das *indirekte* Bilirubin, das sich von dem vorhergehenden dadurch unterscheidet, daß die Färbung erst nach Zusatz von Alkohol auftritt. Diesen beiden Reaktionsformen kann je nachdem eine erhebliche diagnostische Bedeutung zukommen. Über die Ursachen dieser verschiedenen Reaktion besteht noch keineswegs völlige Klarheit. Ein Teil der Autoren macht für die unterschiedliche Reaktion die Anwesenheit von Gallensäuren verantwortlich, andere wieder sehen die Ursachen in physikalisch-chemischen Veränderungen, speziell der Art der Proteinbindung. Im Gegensatz zu diesen widersprechenden Anschauungen besteht jedoch Einigkeit, daß die Unterscheidung des Bilirubins nach seiner verschiedenen Reaktion ohne Zweifel in der Klinik der Leberkrankheiten wertvoll ist. Das direkt reagierende Bilirubin findet sich vor allem bei Stauungsikterus und bei Parenchymerkrankungen der Leber; das indirekt reagierende dagegen in erster Linie bei hämolytischen Vorgängen. Auch von diesem Verhalten gibt es Abweichungen. Es kann sich bei Lebercirrhose und bei kardialer Stauungsleber indirektes Bilirubin finden, was auf das Vorliegen hämolytischer Vorgänge bezogen wird, oder es kann bei einem hämolytischen Ikterus z. B. nach Splenektomie zum Auftreten von direktem Bilirubin kommen, was mit einer hinzukommenden Leberschädigung erklärt wird. Eine sogenannte *verzögerte* Reaktion kann auftreten, wenn nebeneinander beide Reaktionsformen des Bilirubins im Serum vorhanden sind. Eine solche verzögerte Reaktion kann man auch bei einem hepatitischen Ikterus beobachten; allerdings ist im Beginn und bis zum Höhepunkt eines Ikterus bei einer akuten Hepatitis der Anteil an direktem Bilirubin groß und die verzögerte Reaktion gering, während im Abklingen eines Ikterus der Anteil an indirekt reagierendem Bilirubin immer mehr zunimmt.

Ein klinisch nachweisbarer Ikterus tritt erst dann ein, wenn der Bilirubinspiegel im Blute eine Höhe von 20 mg% erreicht. Es kann auch bei einer klinisch anikterisch verlaufenden Leberkrankheit der Bilirubinspiegel im Blute erhöht sein, ohne sich in einem äußerlich erkennbaren Ikterus zu äußern. Daher kann die Bilirubinbestimmung im Blut bei solchen Fällen besonders wichtig sein. Bei einem Parenchym- oder Verschlussikterus können hohe Werte bis über 30 mg% für direkt reagierendes Bilirubin beobachtet werden. Beim Abklingen eines Ikterus ist es auffallend, daß die Nierenschwelle sich erhöht. Es kann vorkommen, daß bei Blutwerten über 20 mg% sogar bei 45 mg% kein Bilirubin mit dem Urin entleert wird, während im Beginn eines Ikterus die Nierenschwelle niedriger ist.

Neuerdings hat sich gezeigt, daß der Gehalt des Blutserums an Eisen bestimmte Schlüsse in diagnostischer Hinsicht zuläßt, allerdings ist die Eisenbestimmung an eine spezielle Laboratoriumstechnik gebunden. Bei akuter Hepatitis ist der Eisen Gehalt regelmäßig erhöht; bei gewöhnlichen Cirrhosen meist normal oder höchstens

gering erhöht während bei der Hamochromatose sehr stark erhöhte Eisenwerte zu beobachten sind Differentialdiagnostisch wichtig ist daß der Eisengehalt bei Verschlüßkterus niedrig bei gleichzeitig erhöhtem Kupfergehalt ist Wenn also ein Praktiker die Möglichkeit hat Eisenbestimmungen vornehmen zu lassen so wird er da durch seine Diagnose wesentlich stützen können

II. Die speziellen Untersuchungsmethoden bei Leberkrankheiten

A Die Funktionsprüfungen

Die Prüfung der Leberfunktion ist im wesentlichen Aufgabe von Kliniken die ein entsprechendes Laboratorium zur Verfügung haben um die vielseitigen Stoffwechselleistungen der Leber in ihrer Gesamtheit überprüfen zu können Es muß von vorne herein als wichtige Erkenntnis für die Beurteilung des Wertes der Leberfunktionsprüfungen herausgestellt werden daß eine einzelne solche Funktionsprobe meist nur einen beschränkten Wert hat und mancherlei Irrtümern unterworfen sein kann Da die Leber unzählige Partialfunktionen hat kann es sein daß bei dem einen Zustand einer Leberschädigung nur die eine Funktion bei dem anderen eine andere gestört ist Es kann auch wiederum der Fall sein daß im Verlauf einer Lebererkrankung zu verschiedenen Zeitpunkten verschiedene Funktionsprüfungen einen abweichenden pathologischen Befund aufweisen Jedenfalls ist es abwegig immer nur eine einzelne Funktionsprobe zur Beurteilung der Leberfunktion zu benutzen wie es vielleicht für den Praktiker naheliegen könnte denn damit wären nur Fehlurteile zu erwarten Es ist also nicht so daß wir wie bei der Niere mit dem Volhardschen Wasser und Konzentrationsversuch eine überragende Funktionsprüfung vor uns haben sondern bei der Leber gibt es keine solche überragende und allgemeingültige Prüfung ihrer speziellen Funktion Diese Schwierigkeiten haben zur Aufstellung von sogenannten Funktionsspektren oder wie die amerikanischen Autoren sagen von Batterien von Funktionsprüfungen geführt d h zur Aufstellung einer Reihe von speziellen Funktionsprüfungen die jeweils bestimmte Teilgebiete der Stoffwechselleistung der Leber kontrollieren

Schlüsse auf die Funktion der Leber gestatten alle die Stoffwechseländerungen im Gesamtkörper die nach unserem Kenntnis über die pathologische Physiologie der Leber mit dieser in Zusammenhang stehen Es werden sich also aus bestimmten Veränderungen des Blutes als Transportmittel Schlüsse ziehen lassen inwieweit die mit der Leber zusammenhängende Stoffwechselarbeit im Eiweiß Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel usw gestört ist Aber wie wir es auch von anderen direkt von der Leber abhängigen Stoffwechselgebieten z B denen des gallenleitenden Apparates mit Gallenfarbstoff und Abbauprodukten den Gallensäuren den Porphyrinen usw wissen spielen auch außerhalb der Leber Stoffwechselorgane extrahepatischer Art

eine nicht zu unterschätzende Rolle. Es bedarf einer genauen Abwägung und Differenzierung, ob diese Abweichungen im Stoffwechsel direkt auf die Leber bezogen werden dürfen und ob nicht andere, außerhalb der Leber bestehende krankhafte Veränderungen entscheidend mitspielen. Man kann sagen, daß nahezu alle Funktionsprüfungen der Leber unter diesem Nachteil leiden. Auch die in dieser Richtung als am spezifischsten geltenden, wie die Galaktoseprüfung und die Bromsulfaleinprobe, sind nicht frei davon. Diese Tatsache macht es notwendig, sich nicht allein auf den Ausfall der Funktionsprüfungen zu verlassen, sondern den klinischen Befund an die Spitze zu stellen und die Funktionsprüfungen nur als untergeordnete diagnostische Stütze zu betrachten.

Ein weiterer Nachteil ergibt sich aus der Tatsache, daß ein großer Teil dieser Funktionsprüfungen erst dann ein positives Resultat aufweist, wenn diffuse Parenchymveränderungen der Leber vorliegen, daß sie dagegen noch negativ ausfallen, wenn schon relativ große Bezirke krankhaft verändert sind, die übriggebliebenen aber noch die Funktion der Leber voll erfüllen. Wir sehen ein solches Verhalten z. B. bei einer Reihe von Cirrhosen, die schon klinisch deutlich nachweisbar sind, aber keine oder nur geringe Funktionsstörungen aufweisen. Dieses unbestimmte Verhalten hat dazu geführt, daß manche Autoren überhaupt den Wert von Funktionsprüfungen anzweifeln und sich lieber auf die allgemeine Diagnostik im Verein mit den bioptischen Methoden verlassen. Aber eine solche Ablehnung der Funktionsprüfungen überhaupt hieße, das Kind mit dem Bade ausschütten. Zweifellos können wir doch mit der nötigen Vorsicht und Kritik so manche der Funktionsprüfungen mit gutem Gewinn in unser diagnostisches Gebäude einbauen, wenn wir sie im Rahmen der Gesamtschau über die Leberschädigung verwerten.

Besteht ein eindeutiger klinischer Befund, der keinen Zweifel an einer diffusen Leberschädigung läßt, wie z. B. bei einer akuten Hepatitis im Vollstadium, so ist auch ohne Funktionsprüfung die Sachlage klar. Der Wert einer Funktionsprüfung kommt erst dann zur vollen Geltung, wenn es darauf ankommt, den Verlauf einer Störung zu kontrollieren und den Zeitpunkt der völligen Heilung des Organs zu erkennen, was an Hand der allgemeinen Diagnostik Schwierigkeiten bereiten kann. Andererseits ist es vielfach wichtig, Reststörungen festzuhalten und zu beobachten, ob z. B. bei einer in Abheilung begriffenen Hepatitis ein Weiterschreiten zu chronischen Zuständen zu befürchten ist. Auch bei einer anfanglich ohne nennenswerte Funktionsstörung einhergehenden Cirrhose kann es wichtig sein zu kontrollieren, ob sie kompensiert bleibt, die Leber also ihren wesentlichen Funktionen nachkommen kann, oder ob sich sekundäre Parenchymschädigungen hinzugesellt haben, die ein vorübergehendes oder dauerndes Fortschreiten des Prozesses wahrscheinlich machen. Diese Verlaufskontrolle wird eine wichtige Aufgabe der Prüfung der Leberfunktion in prognostischer Hinsicht bleiben. Auch therapeutische Gesichtspunkte können, wenn auch in beschränktem Maße, dabei eine Rolle spielen. Es kann z. B. wichtig sein, festzustellen, ob einem Kranken mit einer klinisch abgeheilt erscheinenden Hepatitis schon volle Freiheit in diätetischer Hinsicht zu gewahren ist, oder ob bei noch bestehenden Funktionsstörungen doch Vorsicht geboten ist und eine medikamentöse Therapie weiter durchgeführt werden soll. Desgleichen ist bei allen therapeutischen Maßnahmen eine von Zeit zu Zeit wiederholte Funktionsprüfung angezeigt, um die

Erfolge und Mißerfolge einer solchen Therapie zu überwachen und wenn nötig die Richtung der Therapie zu ändern Gerade bei den Therapiemaßnahmen die auf lange Sicht eingeschlagen werden müssen wie z B bei der Behandlung der Lebercirrhosen mit Leberhydrosen ist es erforderlich in großen Intervallen Kontrollen der Leberfunktion einzuschalten um nicht im Dunkeln zu tappen

Für die *spezielle Diagnostik* der Art einer Lebererkrankung liefert uns der Ausfall der Leberfunktionsprüfung nur in geringem Maße eine Stütze der anatomischen Diagnose Das Hauptgewicht in dieser Richtung fällt der Differentialdiagnose zwischen einem hepatischen Ikterus und einem Verschlusßikterus zu Hierbei kann der Ausfall bestimmter Prüfungsergebnisse ausschlaggebend sein worauf noch später eingegangen werden soll Sonst kann man im Prinzip nur sagen ob eine Parenchymstörung diffus das ganze Organ befallen hat oder ob nur partielle Störungen bestehen Ob die Ätiologie dieser Störung auf infektiösen toxischen karzinomatösen oder sonstwie gearteten Ursachen beruht ist nicht zu erkennen

Dieser Mangel an diagnostischer Bestimmtheit hat dazu geführt daß eine Unzahl von Leberfunktionsprüfungen angegeben wurde Immer wieder werden neue Funktionsprüfungen aufgestellt und ihnen ein besonderer Wert beigemessen Meist wird die besondere Empfindlichkeit der Probe in den Vordergrund gestellt und der Prüfungsmethode der Vorzug gegeben die schon bei den leichtesten Veränderungen des Leberparenchyms deutliche Ausschläge gibt Demgegenüber muß betont werden daß es gar nicht auf die Überfeinheit des Ausschlags einer Funktionsprüfung ankommt Gerade dabei werden die schon oben genannten extrahepatischen Faktoren die jeder Funktionsprüfung anhaften sich um so mehr störend bemerkbar machen und in diagnostischer Beziehung Überschneidungen resultieren lassen die die betreffende Probe geradezu wertlos machen Wertvoller sind jedenfalls solche Proben die nicht überfein sind sondern eine mittlere Empfindlichkeit aufweisen aber klinisch eindeutige Aussagen erlauben Man hat solche überfeine Funktionsproben mit der Begründung entwickelt damit subklinische Zustände also Veränderungen die sich klinisch nicht fassen lassen aufdecken zu können Es muß aber füglich bezweifelt werden daß es solche Veränderungen gibt die sich mit den üblichen klinischen Untersuchungsmöglichkeiten einschließlich der biptischen nicht nachweisen lassen außer mit der für solche Zwecke angegebenen Probe

Wir können die große Zahl der Funktionsprüfungen in 4 Gruppen einteilen 1 Prüfungen der Leberfunktion auf Grund der Eiweißänderungen des Blutes wozu in erster Linie die Beurteilung des Bluteiweißkies gehört dann aber auch die sogenannten Labilitätsproben 2 die Belastungsproben mit körpereigenen Stoffen 3 die Fermentproben und 4 die Farbstoffproben Aus dieser Unzahl von Proben sollen nur jeweils einige der wichtigsten in ihrer Wertung besprochen werden Diese beschränkte Auswahl bezieht sich in erster Linie auf die praktische Brauchbarkeit Auch wenn der Praktiker selbst nicht in der Lage ist die Prüfung durchzuführen ist es doch für ihn wertvoll zu wissen welche Untersuchung er in einem speziellen Institut ausführen lassen soll und wie der Ausfall der Probe zu bewerten ist Immer aber muß er sich dessen eingedenk sein daß der ärztliche Befund am Krankenbett untrüglicher ist als die beste Laboratoriumstechnik

1. Prüfungen der Leberfunktion auf Grund der Eiweißveränderungen des Blutes

a) *Das Bluteiweißbild* Die Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes im Blutserum gibt nur sehr beschränkte Anhaltspunkte zur Beurteilung der Leberfunktion. Nur bei den schwersten Fällen, die auch klinisch klar sind, sind auffällige Veränderungen zu erwarten. Bei unkomplizierten Hepatitiden oder Cirrhosen finden sich meist normale Verhältnisse. Bei Übergang einer Hepatitis in eine chronische Form kann sich eine Tendenz zur Abnahme bemerkbar machen. Besonders auffällige Erniedrigung des Gesamteiweißgehaltes kann sich als Zeichen einer Störung des Eiweißbestandes oder einer Hydrämie bei Cirrhosen mit Ascites oder Ödemen einstellen. Kaum je lassen sich aber solche Veränderungen abweichend von dem klinischen Befund bewerten.



Abb 10 Normaler Elektrophorese Streifen

Im Gegensatz dazu ist indessen das *Bluteiweißbild* als wichtige Untersuchungsmethode zur Beurteilung des Leberzustandes zu werten. Das *Bluteiweißbild* gibt die elektrophoretischen Wanderungseigenschaften der Albumine wie der verschiedenen Globuline des Blutplasmas wieder und gewährt so Einblicke in die Stoffwechsellätigkeit der Leber. Allerdings muß auch hier betont werden, daß es keine leberspezifischen Änderungen des *Bluteiweißbildes* gibt, sondern nur charakteristische Eiweißgruppenkonstellationen, die auch bei anderen Krankheitsgruppen akut oder chronisch entzündlicher Art oder bei nichtentzündlichen Zuständen vorkommen können. Ihre entsprechende Auswertung kann nur unter Berücksichtigung der klinischen Gegebenheiten erfolgen. Auch das *Bluteiweißbild* kann kein absolut gültiges leberspezifisches Resultat anzeigen.

Während die qualitative Aufspaltung der verschiedenen Eiweißkörper des Blut eiweißes bislang nur durch subtile Untersuchungsmethoden mit kostspieliger Spezialapparatur möglich war, gelingt dies jetzt in relativ einfacher Weise zum laufenden klinischen Gebrauch mit der Papierelektrophorese in der von Grassmann und Hannig angegebenen Apparatur, bei der sich die einzelnen Eiweißfraktionen als mehr oder weniger intensiv blau gefarbte Streifen auf Filterpapier anzeigen (Abb 10), die in ihrer Intensität photometrisch ausgemessen und kurvenmäßig dargestellt werden können. Man gewinnt aus diesem Kurvenbild einen Anhalt für die Verteilung der einzelnen Gruppen. In der Abb 11 ist einem Normalbild das Bild einer akuten Hepatitis und einer Cirrhose gegenübergestellt. Das typische Bild einer akuten Hepatitis äußert sich in einer Zunahme der β Globuline sowie mäßigem Anstieg der γ Globu-

line bei gleichzeitiger mäßiger Verminderung der Albumine. Das Erweißbild einer typischen Cirrhose zeigt dagegen einen beträchtlichen Anstieg der γ Globuline mit breitbasigem hohem Gipfel, während die β Globuline nicht entsprechend erhöht sind, aber eine starke Abnahme der Albumine festzustellen ist.

Aus der Verfolgung solcher Bilder des Verhaltens der Bluteiweißkörper kann man mit der erforderlichen Einarbeit in dieses Gebiet bestimmte Einblicke in die Verlaufsformen der Leberkrankheiten über die differentialdiagnostische Bedeutung hinaus gewinnen. Natürlich ist auch das Bluteiweißbild ebenso wie das gewöhnliche Blutbild der korpuskularen Bestandteile nur im Rahmen des klinischen Gesamtbildes verwertbar (Wuhrmann und Wunderly, Emmerich).

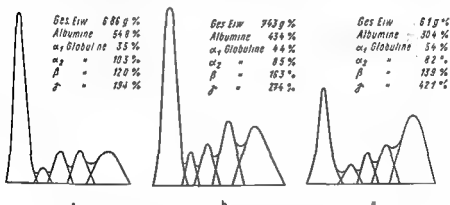


Abb 11 a—c a) Normale Elektrophorese kurve, b) Elektrophorese kurve eines Pat. mit chronischer Hepatitis c) Elektrophorese kurve eines Pat. mit Lebercirrhose

b) Die Labilitätsproben. Es gibt nun eine Menge von Einzelproben, die im Grunde alle mit den Veränderungen des Bluteiweißbildes zusammenhängen und als Einzelproben eine bestimmte Wertigkeit zur Beurteilung der Leberfunktion besitzen. Dazu gehören das Weltmannsche Koagulationsband, die Takata Reaktion, die Grossche Probe, die Cadmiumprobe, der Thymoltrübungstest, die Cephalin Cholesterinflokkulationsreaktion, die kolloidale Goldreaktion, der kolloidale Rottest, die Zinksulfatprobe und eine Unzahl weiterer Labilitätsproben, die hier unerwähnt bleiben sollen. Vielfach ist für ihren Ausfall z. B. bei der Thymoltrübungssprobe und der Cephalin Cholesterinflokkungsprobe die Erhöhung des γ Globulins ausschlaggebend, bei der Takata Reaktion werden pathologische normalerweise blutfremde Stoffe als wesentlich angesehen, die besonders mit den γ Globulinen, wahrscheinlich auch mit den β Globulinen wandern. Von diesen Proben sollen nur die wesentlichsten besprochen werden, soweit sie für den Praktiker von Wichtigkeit sind und keine zu spezielle Technik erfordern.

1 Die Takata Reaktion ist eine Probe, die hauptsächlich im deutschen Sprachgebiet vielfache Anwendung findet. Sie ist vor allem in der Form der von Mancke und Sommer angegebenen Modifikation der abgestuften Takata Reaktion gebrauch

lich die in Werten der dabei verwendeten Sublimatkonzentration in mg% ausgedrückt wird. Dabei ist zu beachten, daß ein Wert von 80 und darüber durchaus noch normal ist. Werte von 50 und darunter sind sicher pathologisch. Werte über 50 bis 70 sind verdächtig auf krankhafte Veränderungen. Die genaue Beurteilung der Werte in diesem Bereich läßt sich nur an Hand der Schwankungen im weiteren Verlauf ermitteln. Jedenfalls ist es nicht angängig, bei Werten zwischen 70 und 80 schon von sicher pathologischen Veränderungen zu sprechen.

Die Takata Reaktion erweist sich besonders bei Lebercirrhosen jeder Genese als wertvoll. Auch bei der akuten Hepatitis findet sich in einem großen Prozentsatz schon im Beginn der Erkrankung eine positive Reaktion, wenngleich sie auch gelegentlich erst im Verlauf positiv wird. Auch für die Beurteilung der Ausheilung der Hepatitis gewinnt sie in der Form der abgestuften Takata Reaktion Bedeutung, weil an Hand dieser der Fortschritt der Heilung direkt ablesbar wird. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß auch bei unverändertem klinischem Befund Schwankungen im Ausfall der Reaktion auftreten können, die manchmal schwer erklärbar sind und nicht mit Sicherheit prognostisch bewertet werden dürfen. Auch bei anderen Lebererkrankungen wie Stauungsleber, Karzinomatose, Cholangitis bzw. Cholangiohepatitis u. a. kann hin und wieder eine positive Reaktion, wenn auch nicht mit der Häufigkeit wie bei Cirrhose und Hepatitis beobachtet werden. Die Takata Reaktion gestattet in keiner Weise eine anatomische Diagnose, sondern zeigt nur sekundäre

Veränderungen wie eine Pneumonie, eine Tuberkulose oder Infektionskrankheiten vorliegen, die ebenfalls eine positive Takata Reaktion im Gefolge haben können. In einem solchen Falle ist die Takata Reaktion für die Feststellung einer Leberbeteiligung unbrauchbar, was auch für alle übrigen Labilitätsteste zutrifft, aber vielfach übersehen wird.

2. Die Grossche Probe mit Hayem'scher Lösung ist im Prinzip ähnlich der Takata Reaktion. Die Bestimmung der sog. unteren Flockungsgrenze genügt auch nach der Ansicht von Gross völlig. Dies ist ein Vorteil, der die Probe nach Wegfall der früher für wichtig gehaltenen, aber unübersichtlichen sog. oberen irreversiblen Flockungsgrenze für den Praktiker brauchbar macht. Die Grossche Probe ist auch nach den Erfahrungen meiner Klinik in vielen Fällen ferner als die Takata Reaktion. Wie schon oben ausgeführt wurde, ist dies aber nicht unbedingt ein Vorteil. Zum Vergleich mit der Takata Reaktion gibt Gross an, daß Werte der unteren Flockungsgrenze von 0,03—0,3 ccm Hayem'scher Lösung (H.L.) gleichzeitig auch Takata positiv sind. Werte von 0,3—1,0 ccm H.L. in der Mehrzahl schon Takata negativ, nur wenige noch Takata positiv sind. Über 1,0 ccm H.L. sind aber alle Serien Takata negativ. Werte von 0,03—1,5 ccm H.L. sind nach Gross als sicher pathologisch, Werte von 1,5—2,0 ccm H.L. als fraglich pathologisch anzusehen. Nach diesen Angaben sind auch Takata negative Befunde noch als Gross positiv anzusehen. Wenn man auch nach meiner Ansicht die sicher pathologische Grenze bei 1,0 ccm H.L. ansetzt, so kann man mit Bestimmtheit sagen, daß die Grossche Probe empfindlicher als die Takata Reaktion ist. In manchen Fällen von Wichtigkeit sein kann, vor allem wenn man die Probe

als Verlaufskriterium nimmt. Nur darf man die Probe nicht überwerten. Bezüglich der Leberspezifität treffen alle für die Labilitätsproben insgesamt gültigen Vorbehalte auch für die Grossche Probe zu.

3 Die *Thymoltrubungsreaktion* bei der die Trübung des Blutserums mit einer Thymolpufferlösung von bestimmtem Aciditätsgrad geprüft wird, ist anerkanntermaßen eine der wichtigsten Proben zur Beurteilung von Leberparenchymschädigungen. Wenngleich auch dieser Test nicht unbedingt leberspezifisch ist, wird er doch mit Vorliebe als Leberfunktionsprobe verwendet. Der Ausfall der Probe wird in Trübungseinheiten von 0—12 ausgedrückt, wobei 0—4 E als noch normal gilt, von 5 E ab ein pathologisches Resultat angenommen wird. Allerdings werden von verschiedenen Autoren verschiedene Zahlenangaben gemacht, was nur Verwirrung anstiften kann. Die Höhe der Trübungswerte ist kein Maßstab für die Schwere der Leberschädigung; auch können im Verlauf einer Krankheit Schwankungen in den Werten vorkommen, die nicht überschätzt werden sollten. Bekannt ist, daß auch nach klinischer Abheilung einer Hepatitis der Thymoltrübungstest noch längere Zeit positiv bleiben kann, wenn andere Proben schon längst negativ geworden sind. Nach allgemeinem Urteil scheint der Thymoltrübungstest wertvoller als die *Takata* Reaktion und die *Grossche* Probe zu sein. Wenn auch bei ihr eine anatomische Diagnose nicht zu erwarten ist, wird ihr doch von mancher Seite wegen der häufigen Präzision des Ausfalls der Probe eine differentialdiagnostische Bedeutung für die Unterscheidung zwischen einem hepatitischen Ikterus und einem Verschlößikterus zugesprochen. Bei dem hepatitischen Ikterus ist die Probe so gut wie immer positiv; bei einem Verschlößikterus, wenn der Verschlöß nicht zu lange angehalten und damit sekundäre Parenchymschädigung erzeugt hat, in den meisten Fällen negativ (s. Abschnitt extra hepatischer Verschlößikterus S. 198). Bei einer Cirrhose kann die Thymoltrübungsprobe negativ sein, auch wenn *Takata* Reaktion und *Grossche* Probe positiv ausgefallen sind. Es stellt ein solcher Befund nur eine Bestätigung des früher Gesagten dar, daß eine einzelne Probe für sich allein keine so verlässliche Auskunft gibt wie die gleichzeitige Untersuchung mit verschiedenen Proben.

4 Die *Cadmiumtrubungsreaktion* von *Wunderly* und *Wuhrmann*, bei der die Trübung des Blutserums nach Einbringung von Cadmiumsulfat gemessen wird, ist technisch einfach und auch für den Praktiker leicht ausführbar. Nach den Angaben von *Wuhrmann* ist die Probe negativ, wenn man durch das Reagenzglas das die Lösung enthält, ein Fensterkreuz scharf konturiert sehen kann. Mit + wird bezeichnet, wenn das Fensterkreuz nur unscharf und verschwommen, als ++ wenn es überhaupt nicht mehr zu sehen ist. Die Ansichten über den Wert der Cadmiumprobe im Vergleich mit den anderen Labilitätsproben sind geteilt. Nach meinen eigenen Erfahrungen ist die Cadmiumtrubungsreaktion in vielen Fällen noch mit einem Kreuz positiv, wenn alle anderen Proben keine Störung anzeigen. Das kann auch bei einer Reihe andersartiger Störungen der Fall sein, die nichts mit einer Lebererkrankung zu tun haben. Im ganzen wird man die Cadmiumprobe als feiner als die meisten übrigen Proben ansehen müssen. Das führt zu den schon eingangs erwähnten Einschränkungen des Wertes feiner Proben. Ihr unbestrittener Vorteil ist jedoch der der einfachen Technik. In diesem Sinne und mit der richtigen Kritik wird der Praktiker sie zweifellos mit Gewinn anwenden können.

2. Belastungsproben mit körpereigenen Stoffen

1 Die *Galaktosebelastung* nach R. Bauer ist zweifellos bei uns in Deutschland eine der gebräuchlichsten Leberfunktionsprüfungen. Ihr Wert liegt in der Tatsache, daß die Galaktose im Gegensatz zu anderen Zuckerarten nur von der Leber in Dextrose umgewandelt und für den Körper verwertbar gemacht wird. Es kommt ihr also eine hohe Leberspezifität zu, was die besondere Wertschätzung dieser Probe verständlich macht. In der ursprünglichen Fassung der Probe, bei der 40 g Galaktose in 300 ccm Tee dem Kranken morgens nüchtern verabreicht werden, wird nur die Gesamtausscheidung der Galaktose in 3 Vierstundenportionen im Urin bewertet. Eine Ausscheidung über 3 g wird als sicher pathologisch bewertet, Werte zwischen 2 und 3 g machen eine diffuse Leberparenchymschädigung wahrscheinlich, während weniger als 2 g nicht im Sinne einer Leberfunktionsstörung gewertet werden können.

Neuerdings wird mehr eine von Strehler angegebene Abänderung der früheren Probe, die *modifizierte Galaktoseprobe* nach Ludwig, angewandt. Bei dieser werden auch 40 g Galaktose, aber in 1 Liter Flüssigkeit gelöst, verabreicht. Dabei werden 3 Bewertungsmöglichkeiten, die Konzentration der Galaktose, der absolute Gehalt und die Ausscheidungsdauer, gleichzeitig herangezogen. Der Galaktosegehalt wird polarimetrisch in einer ersten Urnportion nach 2 Std., qualitativ in einer zweiten Portion nach 3 Std. festgestellt. Normalerweise soll die Ausscheidung nicht über 2 Std. dauern, die 2. Urnprobe muß negativ sein. Die Bewertung erfolgt außerdem nach folgenden Gesichtspunkten: Konzentration in der 2-Std. Portion 0—0,25% normal, über 0,25% pathologisch, ausgeschiedene Galaktosemenge absolut in der 2-Std.-Portion 0—2 g normal, 2—2,5 g zweifelhaft, über 2,5 g pathologisch.

Diese modifizierte Galaktoseprobe hat sich mir in unzähligen Fällen bestens bewährt. Sie kann positiv ausfallen bei Hepatitis, Lebercirrhose, bei langedauerndem Verschlaußikterus, auch bei Stauungsleber oder metastasierenden Neoplasmen, und zwar auch dann, wenn andere Proben schon oder noch negativ sind. Vor allem bewahrt sie sich auch für die Verlaufskontrolle und Feststellung des Zeitpunktes der Heilung. Bei der modifizierten Galaktoseprobe kann der bei vielen Funktionsprüfungen berechtigte Einwand, daß eine zu große Feinheit erst recht zu diagnostischen Irrtümern führen kann, nicht in diesem Sinne erhoben werden, da die direkte Abhängigkeit von der Leberarbeit hier mehr als bei anderen Stoffen im Vordergrund steht. Einzig und allem ist Vorsicht in der Bewertung geboten, wenn eine ausnehmend starke nervöse Erregbarkeit, auch im Sinne einer vegetativen Dystonie vorliegt. Ob dabei eine neurogene Galaktosetoleranzerniedrigung nur durch abnormale nervöse Impulse anzunehmen ist oder ob auf der Grundlage einer Leberparenchymschädigung nervöse Störungen auftreten, wird nicht immer sicher zu entscheiden sein. Bei bestehendem Diabetes ist die Galaktoseprüfung natürlich nicht anwendbar.

Der Praktiker wird, abgesehen von der überwindbaren Unbequemlichkeit des Urinsammelns für den Patienten, wohl in der Lage sein, die Galaktoseprobe auch ambulant durchzuführen, da ihm ja meist ein Polarimeter (Multiplikation mit 0,62) zur Verfügung steht. Jedenfalls wird er mit dieser wertvollen Probe einen besseren Einblick gewinnen können als mit vielen anderen Funktionsproben.

Alle übrigen Belastungsproben der Leber stellen meist für den Praktiker Schwierig-

keiten dar, weil sie eine mehr oder weniger erhöhte Laboratoriumstechnik erfordern. Gleichwohl sollen einige von ihnen, die für ihn von allgemeinem Interesse sein können, erwähnt werden.

2 Die *Bilirubinbelastungsprobe* von *u. Bergmann Eilbott* ist nur bei amikterischen Lebererkrankungen anwendbar. Bei ihr wird der Anstieg und Abfall des Bilirubinspiegels nach intravenöser Injektion von 50 mg kristallisiertem Bilirubin festgestellt. Bei Leberparenchymstörungen finden sich entsprechende Erhöhungen des Prozentsatzes des Zuwachses an injiziertem Bilirubin in der 4 Std. Portion. Werte unter 20% werden als negativ, solche über 25% als positiv angesehen. Die Probe wird vor allem für die Ausheilungsformen der Hepatitis und Zustände von latenter Leberschädigung auf Grund ihrer besonderen Feinheit empfohlen. Auf theoretische Einwände gegen die Brauchbarkeit der Methode zur Prüfung der Bilirubinausscheidung ist aus meiner Klinik von *W. Müller* hingewiesen worden. Der Wert der sonst durch aus brauchbaren und mit gewisser Kritik wertvollen Probe wird allerdings dadurch eingeschränkt, daß sie nur bei Blutwerten unter 2 mg% Bilirubin anwendbar ist.

3 Die *Testacidprobe* von *Felix und Teske* besteht darin, daß oral zugeführte *p*-Oxyphenylhrenztraubensäure (Testacid) von der gesunden Leber vollständig abgebaut wird. Bei Leberschaden erscheint ein Teil der Testsäure unverändert im Harn. Werden mehr als 8% — 160 mg der Substanz wieder ausgeschieden, so ist die oxydative Leistungsfähigkeit der Leber bereits beeinträchtigt. Eine Ausscheidung von weniger als 5% — 100 mg wird als normal angesehen. Ein Nachteil der Methode ist ihre lange Dauer, die sich anfänglich auf 3—4 Tage erstreckte. Wenn es jetzt auch nach den Angaben von *Kirnberger und Bopp* möglich ist, sie auf 24 Stunden zu verkürzen, so bleibt doch die Probe in ihrer Anwendungsfähigkeit auf die Klinik mit ihren Laboratoriumstechnischen Möglichkeiten beschränkt. Die Probe erweist sich nach den klinischen Erfahrungen als brauchbar, zumal sie weitgehend leberspezifisch zu sein scheint. Die Urteile über die Probe sind allerdings widersprechend, während einige Autoren wie *Kirnberger und Bopp* sie für wertvoller als z. B. den Hippursäuretest halten, halten sie andere wie *Fengefisch* für entbehrlich, weil fast immer einfachere Methoden die gleichen Dienste leisten.

4 Die *Hippursäuremethode* nach *Quick*, bei der Natriumbenzoat verabreicht und nach 4 Stunden die ausgeschiedene Hippursäure bestimmt wird, wird von manchen skandinavischen und angelsächsischen Autoren ausnehmend als eine der feinsten Proben gerühmt. Lebergesunde sollen in den 4 Stunden 30 g mit einer Schwankungsbreite von 15% nach oben und nach unten ausscheiden. Eine verminderte Ausscheidung spricht für einen Leberschaden. Die Probe kann auch nach intravenöser Injektion ausgeführt werden. Dabei soll nach Injektion von 2 g Natriumbenzoat innerhalb 1 Stunde nicht weniger als 10 g Hippursäure im Harn enthalten sein. Die Leberspezifität des Hippursäuretests ist insofern begrenzt, als Nierenstörungen ausgeschlossen werden müssen. Weiterhin ist im Gegensatz zu der Ansicht früherer Autoren (*Quick, Adlersberg u. a.*) die Leber nicht der einzige Synthesisierungsort der Hippursäure und außerdem ist der Ausfall der Probe abhängig von dem derzeit verfügbaren Angebot an Glykokoll. So sind also schon die Grundlagen der Hippursäureprobe schwankend. Auch hier wechseln wieder die Ansichten über die klinische Brauchbarkeit der Probe. Während einige Autoren wie *Peters und Hartmann* sie für die Diffe-

rentialdiagnose zwischen Parenchymikterus und Verschlussikterus als zu empfindlich ansehen, Hartmann sie mit einer eigenen fraktionierten, aber viel zu umständlichen Methode besonders ruht, halten andere sie für wenig wertvoll. Nach meinen eigenen umfassenden Erfahrungen kann ich mich nur dem letzteren Urteil anschließen. Für den Praktiker ist die Hippursäureprobe schon wegen der technischen Schwierigkeiten schwer durchführbar, wiewohl Krimberger und Bopp der Ansicht sind, daß die intra venöse Hippursäureprobe ambulant durchgeführt werden kann.

5 Die Bestimmung der Prothrombinzeit unter Belastung mit Vitamin K kann gelegentlich diagnostische Bedeutung haben. Es wird angenommen, daß die Bildung des Prothrombins hauptsächlich in der Leber stattfindet. Zur Bildung des Prothrombins bedarf die Leber der Zufuhr an Vitamin K. Fehlt dieses durch ungenügendes Angebot aus der Nahrung oder durch gestörte Resorption, so ist die Leber unfähig Prothrombin in genügenden Mengen zu bilden. Anstatt der direkten quantitativen Bestimmung des Prothrombins erschließt man seinen Gehalt mit der Bestimmung der Prothrombinzeit nach Quick, die jedoch auch wieder eine spezielle Technik erfordert. Werte unter 70% der normalen Prothrombinzeit, die beim Gesunden 13 bis 15 Sek. beträgt, sind als pathologisch anzusehen. Die Bestimmung der Prothrombinzeit ist jedoch noch nicht als ausschlaggebend für eine Lebererkrankung zu bewerten, weil mannigfache extrahepatische Faktoren, z. B. bei hamorrhagischen Diathesen oder Thrombophlebitis, dabei eine Rolle mitspielen. Entscheidend ist die Belastung mit Vitamin K, die von Koller mit 80 mg Synkavit als Vitamin K-Test angegeben wurde. Bei einem Abfall der Prothrombinzeit infolge K-Avitaminose kommt bei Zufuhr von Synkavit innerhalb eines Tages eine Normalisierung zustande. Ist jedoch der Abfall des Prothrombins durch eine Leberschädigung verursacht, so bewirkt Vitamin K keinen oder einen nur ungenügenden Anstieg der Prothrombinzeit. Bleibt auch nach 24—48 Std. das Prothrombindefizit unbeeinflusst, so handelt es sich um eine schwere irreparable Leberschädigung. Gelingt jedoch eine Normalisierung, so kann es sich um einen Verschlussikterus handeln oder auch nur um leichte Leberschädigungen wie bei abklingenden Hepatitiden oder beginnenden Lebercirrhosen. Manche Autoren messen dem Vitamin K-Test aus diesem Grunde eine besondere differentialdiagnostische Bedeutung für die Unterscheidung zwischen mechanischem Verschlussikterus und hepatischem Ikterus bei. Auch hier sind wieder die Ansichten geteilt, während manche Autoren die Belastungsprobe als ausschlaggebend bezeichnen, sind die anderen von ihrem Wert nicht überzeugt. Für den Praktiker können nach meiner Erfahrung eine Reihe anderer Proben genau dasselbe leisten.

3 Fermentproben

Da die Leber nach unseren neueren Erkenntnissen (Kuhnau) als Zentralorgan des Stoffwechsels eine ungeheure Zahl von Fermenten der verschiedensten Art produziert, ist es verständlich, daß auch auf dem Fermentgebiet eine Anzahl von Fermentproben bekannt geworden ist mit dem Ziel, aus ihrem Auftreten im Blute Schlüsse auf die Funktion der Leberzelle zu gewinnen. Abgesehen von der meist schwierigen Bestimmungstechnik haben bis jetzt aber nur wenige dieser Fermentproben klinische Gebrauchsfähigkeit erlangt. Es fallen darunter die alkalische Phosphatase, die Cholin

esterase die Novocunester ist und neuerdings auch die Aldose Zweifello die stärkste Bedeutung kommt der alkalischen Phosphatase zu weshalb diese als einzige Fermentprobe näher Erwähnung finden soll

Die *alkalische Serumphosphatase* kann nach verschiedenen Methoden bestimmt werden die untereinander gleichwertig sind (Simmr) Die Werte nach der Methode von King Armstrong oder von King werden in Einheiten ausgedrückt und betragen bei normalen Erwachsenen 4—12 E bei Kindern 6—20 E Die Werte nach der Methode von Bodansky betragen für Erwachsene 15—4 E bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 12 E Nach einer Methode von Raabe werden die Werte direkt in Millimoleinheiten anorganischer Phosphor angegeben Die Normalwerte liegen dabei zwischen 0.4 und 2.4 MME Eine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht findet sich nicht (Ruppel und Pantlen)

Der Entstehungsort der Phosphatasen ist noch durchaus unklar Sicher ist daß der Anstieg der Phosphatase beim Verschlüß Ikterus mit dem Phosphatidgehalt der Galle in Beziehung steht Ihr Anstieg im Blute ist offenbar die sekretorische Antwort der Leberzellen auf verschiedene chemische und bakterielle Insulte Unter diesen spielt der Verschlüß der Gallenwege die stärkste Rolle neben diesen aber auch entzündliche Erkrankungen der Gallenwege besonders die Cholangitis Wir sehen also einen erheblichen Anstieg bei Verschlüß Ikterus der verschiedensten Genese aber auch mitunter bei Cholangitiden beträchtliche Steigerungen Besonders wichtig ist die Verlaufskontrolle Bei zunehmendem Verschlüß der Gallenwege beobachtet man ein kontinuierliches Ansteigen der alkalischen Serumphosphate was besonders bei der Entscheidung zur Vornahme eines chirurgischen Eingriffs höchste Bedeutung erhält Auch bei der cholangiolitischen Form der Hepatitis mit einer intrahepatischen Gallenstauung werden manchmal erhebliche Steigerungen der Phosphatasewerte beobachtet Bei länger dauernden protrahiert verlaufenden Hepatitiden kann es ebenso wie bei manchen Leberzirrhosen oder bei Metastasenleber zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase kommen jedoch erreicht sie kaum je so exzessive Werte wie beim extrahepatischen Stauungsikterus und kehrt fast regelmäßig im weiteren Verlauf in kürzerem oder längerem Zeitabstand wieder auf normale oder nur leicht erhöhte Werte zurück

Auch die alkalische Phosphatase ist nicht ausgesprochen leberspezifisch Im Zusammenhang mit der Tatsache daß die Osteoblasten reichlich alkalische Phosphatase bilden findet sich eine Erhöhung im Blut bei allen mit vermehrter Osteoblastenaktivität einhergehenden Knochenerkrankungen z. B. bei osteoblastischen Knochenmetastasen primären Knochensarkomen Ostitis fibrosa Pagetscher Erkrankung Osteomalacie Rachitis und in bestimmten Stadien der Frakturheilung Wenn also bei Leberkrankheiten gleichzeitig derartige Knochenerkrankungen vorliegen so ist eine Bewertung der alkalischen Phosphatase für die Funktionsbeurteilung der Leber unbrauchbar

Nach MacLagan ist für die Differentialdiagnose zwischen hepatischem Ikterus und Verschlüß Ikterus die Gegenüberstellung von Thymoltrübungsprobe und alkalischer Phosphatase besonders wertvoll Bei einem reinen Verschlüß Ikterus fällt die erstere negativ die letztere positiv aus bei einem hepatischen Ikterus umgekehrt Über die Abweichungen von dieser Regel s. Abschnitt extrahepatischer Verschlüß Ikterus

eigentliche optische Instrument eingeführt wird. Für die Besichtigung der Leber ist Beckentiefenlage für die Milz den rechten Leberlappen und die Gallenblase rechte oder linke Seitenlage erforderlich. Man kann auf diese Weise jedoch nicht nur die Leber sondern die übrigen Bauchorgane besichtigen und sich z. B. über die Durchblutungsverhältnisse des Peritoneums des Netzes über Metastasenbildung frisch entzündliche oder abgeheilte Adhäsionen im Bauchraum usw. orientieren.

Die makroskopische Besichtigung der Leber stellt einen nicht zu unterschätzenden Vorteil gegenüber der übrigen Diagnostik dar. Mit einem Blick kann man die Diagnose einer akuten Hepatitis einer Lebercirrhose oder auch chronisch hepatischer Veränderungen klären und Karzinommetastasen oder Veränderungen an der Gallenblase erkennen. Besonders wertvoll ist sie für die Differentialdiagnose zwischen einer Hepatitis und einem Verschlüßikterus an Hand der Farbunterschiede der Leber. Bei einem extrahepatischen Verschlüß zeigt sich meist die langlebige Gallestauung infolge Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin in einer mehr oder weniger intensiven Grünfärbung der Leberoberfläche während diese bei Hepatitis mehr eine rote bis rote Färbung aufweist wobei allerdings Ausnahmen vorkommen (Jacobi). Welche Ursache der extrahepatischen Gallestauung zugrunde liegt läßt sich meist nicht erkennen obwohl manchmal die Art der Gallenblasenfüllung oder in besonders günstigen Fällen eine Stauung des allerdings selten sichtbaren Choledochus oder eine Vorwölbung in der Gegend des Pankreas Kopfes einen Hinweis geben kann. Bei solchen Fällen kann eine unter laparoskopischer Sicht ausgeführte Cholangiographie (s. S. 208) eine weitere Aufklärung geben. Auch die Portaliographie (s. S. 14) kann im Laparoskop unter Sicht des Auges mit Milzpunktion weitaus sicherer und gefahrloser ausgeführt werden.

2 Die gezielte Punktion

Bei der Laparoskopie kann unter Sicht des Auges jede beliebige Stelle der sichtbaren Leber punktiert und ein Leberzylinder zur histologischen Untersuchung der erkrankten Leberpartie gewonnen werden. Statt der früher üblichen Punktionsnadel nach Roholm und Iversen mit Gewebsaspiration benutzt man neuerdings mit mehr Sicherheit die von Silverman Nadel die unter Sicht des Auges von einem Assistenten auch wieder unter Lokalanästhesie an einer geeigneten Stelle der vorderen Bauchwand eingeführt wird. Unter laparoskopischer Sicht kann dann die Punktion in dem Leberabschnitt ausgeführt werden dessen histologische Untersuchung makroskopisch als krankhaft erkannt und deshalb speziell erwünscht ist. In manchen Fällen können auch gleichzeitig mehrere Punktionen in verschiedenen Abschnitten ausgeführt werden da bekanntlich bei vielen Leberkrankheiten eine Differenzierung verschiedener ungleichmäßig verteilter Prozesse wichtig sein kann. In manchen Fällen kommt es zu keiner Blutung aus dem Lebergewebe. Tritt eine solche auf so kann sie durch Auftraufen oder direktes Einbringen in die Punktionsöffnung mit Thrombinlösungen z. B. Alexan unter Sicht des Auges leicht und in kurzer Zeit gestillt werden. Eine ernste Gefahr durch Blutung kommt so gut wie gar nicht in Betracht. Handelt es sich jedoch um einen extrahepatischen Verschlüßikterus mit Gallestauung so wird allemal vor einer Punktion gewarnt (Gallison und Skinner, Kuhn u. a.) weil

durch Eröffnung eines gestauten Gallenkanälchens ein Austritt von Galle in die Bauchhöhle droht und ein Cholangios mit anschließender Peritonitis auftreten kann.

Bei entsprechender Technik und Übung in Laparoskopie und gezielter Punktion kommt es höchst selten zu Komplikationen. In den anschließenden 2—3 Tagen nach dem Eingriff klagen viele Patienten über ein Druckgefühl in den Schultern, bis die Reste der Luft im Bauchraum resorbiert sind. Ein gelegentlich auftretendes Hautemphysem bringt manchmal vorübergehende Belastigung, ganz selten verursacht ein Mediastinalemphysem bedrohliche Zustände. Nach Wenderoth kommt es durch Einreißen von Adhasionen am oberen Peritonealüberzug und Übertritt der Luft in den Thoraxraum zustande.

Kontraindikationen der Laparoskopie sind ausgedehnte Adhasionen, die die Anlage eines Pneumoperitoneums verbieten, schwere Herzinsuffizienzen, schwerer Marasmus und Blutungsneigung.

3 Die blinde Punktion

Die sog. blinde Punktion ist in den angelsächsischen und romanischen Ländern noch immer die Methode der Wahl, während sie bei uns meist durch die gezielte Punktion ersetzt wurde und nur noch in Ausnahmefällen angewandt wird, wenn z. B. ausgedehnte Adhasionen eine Laparoskopie unmöglich machen. Es wird dabei gewöhnlich in der Axillarlinie im 9. Interkostalraum eingegangen und die Leber nach Durchstoßen des Zwerchfells bei Atemstillstand in starker Inspiration punktiert. Bei starken Vergrößerungen der Leber kann auch unterhalb des rechten Rippenbogens von vorne punktiert werden.

Die Nachteile dieser Art von Leberpunktion liegen darin, daß man nicht mit Sicherheit die wirklich krankhaften Partien der Leber übersehen und insofern nur gewisse Mutmaßungen aus dem histologischen Befund gewinnen kann, zumal von pathologisch-anatomischer Seite der Methode der Vorwurf gemacht wird, daß der gewonnene Leberzylinder zu klein ist, um einen genügenden Überblick bei ungleich verteilten Krankheitsprozessen zu gewahren. In 10—30% der Methode kommen Versager vor, indem kein Zylinder zu erhalten ist, weil das Organ ausweicht oder der Punktionsnadel Widerstand leistet, ein Umstand, der bei der gezielten Punktion sicher zu vermeiden ist.

Weiterhin aber ist die blinde Punktion ohne Sicht und Führung des Auges keineswegs gefahrlos. Wenn auch die Mortalität neuerdings nur auf 0,28—0,35% veranschlagt wird, kann es doch zu Blutungen oder galliger Peritonitis kommen, die vermeiden werden können, wenn man die Beschaffenheit der Leber übersieht.

III. Die akute Hepatitis

Unter dem Begriff der akuten Hepatitis fassen wir alle jene Krankheitsbilder zusammen bei welchen es unter den verschiedensten *atologischen Umstanden* zu einem akuten Entzündungszustand der Leber kommt. Nicht nur das Hepatitisvirus in seinen zwei verschiedenen Formen sondern auch andere Viruserkrankungen wie die infektiöse Mononucleose oder das Gelbfieber und andere können zu demselben Zustandsbild führen. Eine Hepatitis kann weiterhin auftreten durch toxische Einwirkungen von Bakterien, Spirochäten oder Protozoen bei einer Reihe von Infektionskrankheiten oder durch endogene Toxinwirkung bei Thyreotoxikose, Verbrennungen oder Hyperthermie schließlich auch durch exogene Schädlichkeiten infolge chemischer Agenzien als toxische Hepatitis.

Während im angelsächsischen Schrifttum alle diese verschiedenen *atologischen Faktoren* unter dem klinischen Begriff der Hepatitis zusammengefaßt werden besteht im deutschen Schrifttum immer noch die Tendenz zwischen Hepatitis und Hepatose zu unterscheiden. Die Begründung einer solchen Zweiteilung liegt nicht auf klinischem Gebiete sondern lediglich auf dem der pathologischen Anatomie. Diese Nomenklatur ist schon alten Datums und auch Kalk hält in seiner neuesten Einteilung der Leberkrankheiten noch immer an dem Begriff der Hepatose fest.

Tatsächlich findet man bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung die heutzutage bei der häufig möglichen Untersuchung der durch Biopsie gewonnenen Leberpunkte in größerem Ausmaße als früher gescheht je nach dem Stadium der Erkrankung in dem die biopsische Untersuchung erfolgte sowohl entzündliche wie degenerative Veränderungen im Lebergewebe. Die entzündliche mesenchymale Reaktion an den kapillaren, den Kupfferschen Sternzellen oder den indifferenten Bindegewebszellen kann das eine Mal weit im Vordergrund stehen ein anderes Mal sind aber diese Veränderungen kaum mehr oder nur angedeutet vorhanden während die degenerativen Erscheinungen an den Parenchymzellen der Leber das Bild beherrschen. Aus den Erfahrungen in den Frühstadien der sicher entzündlich bedingten Virushepatitis (Voegt) haben wir gelernt daß die entzündlichen Veränderungen an den Kapillaren im Sinne einer Kapillaritis das Primäre darstellen aber sekundär sich in unterschiedlichem Ausmaß degenerative Parenchymveränderungen hinzugesellen und daß diese sogar überwiegen können. Untersuchen wir eine solche Leber histologisch in einem späteren Stadium so können diese degenerativen Prozesse ein solches Ausmaß angenommen haben daß man zumal wenn die entzündlichen Veränderungen schon abgeklungen sind füglich pathologisch-anatomisch nicht mehr von einer Hepatitis sondern von einer Hepatose sprechen kann. Der pathologische Anatom kann das Bild nur nach dem jeweiligen Zustand definieren. Der Kliniker und der Arzt am Krankenbett werden aber das ganze Verlaufsbild übersehen und nach klinischen Gesichtspunkten den Begriff einer Hepatitis definieren wollen. Siegmund der sich besonders eingehend mit der pathologischen Anatomie der Hepatitis beschäftigt hat ist der Ansicht daß es für den pathologischen Anatomen unmöglich ist eine Aussage über die *Ätiologie* einer Hepatitis zu machen. Neben der verschiedensten Herkunft sowohl enteral wie parenteral wirksame Toxine durch ein Virus oder

Bakterien verursacht aber auch abakteriell wie die Hepatitis epidemica hervorrufen

Bergmann hat schon immer darauf hingewiesen, daß zwischen entzündlichen und degenerativen P und Hepatose ermöglichen schon deshalb in Zuständen fließende Übergänge bestehen. Die Hepatose verliert nach ihm vor allem für die Klinik keine Allgemeingültigkeit beanspruchen

nicht (sondern das selbe Bild in der strengsten Scheidung Trennung in Hepatitis und Hepatose akuten Hepatitis und Hepatose an Wert und aus diesem Grunde

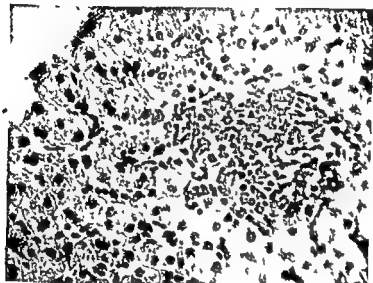


Abb. 12. Herdformige Reaktion bei infektiöser Mononukleose. Vergr. 1:200. Färbung: H.E.

mit seinem übergeordneten Begriff der Hepatopathie das Problem zu umschreiben und sprach von einer akuten ikterischen diffusen Hepatopathie. Dieser Begriff ist aber nach den heutigen Kenntnissen zu verwaschen und nicht scharf umrissen. Wenn wir die klinischen Gegebenheiten in den Vordergrund stellen — und das wird bei der Besprechung der Klinik der Hepatitis deutlich genug, in Erscheinung treten — so müssen wir feststellen, daß das klinische Bild, wie es sich dem Arzt am Krankenbett bietet, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie bei allen diesen Krankheitsbildern weitgehend identisch ist. Obwohl wir das jeweilige pathologisch-anatomische Zustandsbild im Verlaufe der Krankheit und die Unterscheidung, ob mehr entzündliche oder mehr degenerative Prozesse vorherrschen, nicht unterschätzen werden wollen, wir uns auch vor einer Überschätzung dieser Feststellungen hüten, weil sie für die klinischen Belange speziell auch im Hinblick auf die therapeutischen Maßnahmen nicht wesentlich sind. Wir werden also klinisch diese akuten Krankheits-

zustände unter dem Allgemeinbegriff der *akuten Hepatitis* zusammenfassen und die pathologisch anatomischen Unterschiede als Schattierungen eines einheitlichen Krankheitsbildes werten, welcher Ätiologie sie auch sein mögen.

Neuerdings haben uns gerade die pathologisch anatomischen Untersuchungen an Lebercirrhosen gelehrt, daß es auch umschriebene *herdformige Entzündungserscheinungen* in der Leber bei bestimmten Infektionskrankheiten gibt. Die Typhusknotchen in der Leber bei Typhus abdominalis, die schon lange bekannt sind, gehören in diese Reihe. Vor allem sind solche Befunde einer herdformigen Hepatitis bei der infektiösen Mononucleose und bei Brucellosen gefunden worden. Ein derartiges Bild zeigt Abb. 12 bei einem Fall von akuter Mononucleose. Man findet dabei ein ausschließliches Befallen sein der mesenchymalen Bestandteile bei Fehlen oder nur geringfügigem Vorhandensein von Störungen des Leberparenchyms. Kalk spricht von Hepatitis granularis. Ähnliche knotchenartige Einlagerungen findet man zudem bei verschiedenen anderen Krankheiten, die sich unter anderem in der Leber manifestieren. Am bekanntesten sind miliare Tuberkelknotchen und damit zusammenhängend Granulombildungen bei Tuberkulose (Haer und van Beek), weiterhin Knotchenbildungen bei Boeckscher Krankheit (Bock, Oldershausen u. Oldershausen). Solche Veränderungen dürfen nicht verwechselt werden mit den sog. „Restknotchen“, die sich noch längere Zeit nach Abklingen einer akuten Hepatitis bei histologischer Untersuchung nachweisen lassen. Derartige im Lebergewebe bei pathologisch-anatomischer Durchsicht auffindbare herdformige oder knotchenartige Bildungen machen für gewöhnlich keinerlei klinische Erscheinungen. Sie sind nur histologisch nachzuweisen und sind auch neuerdings erst entdeckt worden, seitdem histologische Befunde routinemäßig erhoben werden.

Die Frage, ob sich aus solchen herdformigen Prozessen im weiteren Verlauf eine diffuse Hepatitis entwickeln kann, ist noch nicht sicher entschieden. Beobachtungen, daß z. B. bei der infektiösen Mononucleose eine chronische Hepatitis oder sogar eine Cirrhose nach Jahren zu finden ist, wurden in diesem Sinne sprechen. Allerdings sind die Beobachtungen über den Verlauf solcher Entzündungsprozesse noch zu kurzfristig, als daß sie bindende Schlüsse in dieser Richtung zuließen.

A. Die verschiedenen Formen der Hepatitis

Wir wenden uns nun den einzelnen ätiologischen Faktoren zu, die zu einer akuten Hepatitis führen. Im Vordergrund steht die eigentliche Virushepatitis, die nach den Erfahrungen der Krieger- und Nachkriegszeit bestimmt die beherrschende Rolle spielt. Bei den übrigen bakteriellen und abakteriellen Hepatiden ist immer die Frage, ob neben einer Toxinwirkung durch die Grundkrankheit nicht eine Mischinfektion mit dem Hepatitisvirus vorliegt. Wir haben z. B. während des zweiten Weltkriegs in einer bestimmten Phase des Krieges zahlreiche Fälle von Malaria gesehen, die gleichzeitig mit Leber- und Milzschwellung sowie Ikterus erkrankt waren, so daß es nahelag, eine Hepatitis nach Malaria anzunehmen. Tatsächlich lag eine Mischinfektion vor, die gleichzeitig mit Malaria eine von dieser unabhängige Virushepatitis vereinte. Die Trennung solcher Mischinfektionen nach ätiologischen Gesichtspunkten kann manchmal ungeheuer schwierig sein, zumal uns auch die pathologische Anatomie

keine Handhabe geben kann. In manchen Fällen können epidemiologische Zusammenhänge eine Klärung bringen, aber nicht selten lassen uns auch sie im Stich, so daß eine Klärung unmöglich erscheint.

1 Die Virushepatitis

Die Virushepatitis kommt in zwei verschiedenen Formen vor: I die epidemische Hepatitis und II die hamato_gene Virushepatitis. Die beiden Formen, die sich in ihrem klinischen Bild wie auch ihrer Verlaufsform durchaus gleichen, unterscheiden sich nur durch gewisse immunologische und bakteriologische Besonderheiten, besonders aber durch Verschiedenheiten der Inkubationszeiten. Man nimmt an, daß verschiedene Virusarten dabei in Frage kommen. Stokes hat folgende Unterscheidungsmerkmale angegeben, wobei das Virus der epidemischen Hepatitis als Virus A (IH = Infectious Hepatitis), das Virus der hamatogenen Virushepatitis als Virus B (SH = Serum Hepatitis) bezeichnet wird.

Tab. I. Unterschiede der Hepatitis Virusarten nach Stokes

	Virus A (IH)	Virus B (SH)
Gekreuzte Immunität	+	0
Prophylaxe durch Gamma Globulin	+	0
Virus im Stuhl	+	0
Inkubation (Tage)	20—30	60—90
Obi die Altersgrenze	unter 30 Jahren	Alle Altersklassen
Blut Virusträger	+	+
Haut Test	+	+

Wir werden im Laufe unserer Erörterungen nochmals auf diese einzelnen Punkte zurückkommen müssen.

a) Die epidemische Hepatitis

Die epidemische Hepatitis ist, wie der Name schon sagt, eine epidemisch auftretende infektiöse Viruserkrankung. Diese Erkenntnis hat sich erst während des zweiten Weltkrieges und in der Nachkriegszeit so recht durchgesetzt, nachdem überall in der ganzen Welt ungeheure Epidemien beobachtet wurden und man mit Fug und Recht von einer Pandemie der epidemischen Hepatitis sprechen konnte. Aber schon früher und auch schon in früheren Jahrhunderten — Berichte darüber stammen schon vom Jahre 759 durch den heiligen Bonifatius — meist in Kriegszeiten war ein gehäuftes Auftreten von Gelbsuchtsfällen bekannt. Auch im ersten Weltkrieg wurden Gelbsuchts epidemien beobachtet, und nach dem ersten Weltkrieg ging damals schon eine Welle von Epidemien durch viele Länder. Zwischen den beiden Kriegen wurden immer wieder kleinere Epidemien allerorts beschrieben. Hauptsächlich traten solche Epidemien auf in Kasernen, Schulen, Kinderheimen oder geschlossenen Ortschaften, also immer dann, wenn Zusammenwohnen und Anhäufung vieler Men-

b) Die hamatogene Hepatitis

Die hamatogene Hepatitis oder Serumhepatitis, im angelsächsischen Schrifttum als homologous serum hepatitis — ein schwer ins Deutsche übersetzbarer Ausdruck —, in nordischen Ländern als Inokulationshepatitis bezeichnet, wird als eine besondere Krankheitseinheit neben der epidemischen Hepatitis und als zweite Viruserkrankung betrachtet. Man hat schon lange die Beobachtung gemacht, daß bei Impfungen mit Vakzinen, die menschliches Serum enthalten, oder nach serienmäßigen intravenösen Injektionen von Rekonvaleszenten Serum, z. B. für die Masern oder für Gelbfieber und andere, gehäufte Fälle von Gelbsuchterkrankungen aufgetreten sind. Besonders war beim amerikanischen Heer ein solches gehäuftes Auftreten beobachtet worden, seitdem in vermehrtem Maße von Bluttransfusionen Gebrauch gemacht worden war. Daß beim deutschen Heer wie auch in der Nachkriegszeit in Deutschland verhältnismäßig selten oder gar nicht solche Transfusionshepatitiden zur Beobachtung kamen, erklärt sich einfach aus der Tatsache, daß bei uns Blutübertragungen nur von Einzelspendern erfolgten. In den angelsächsischen Ländern herrschte dagegen die Gepflogenheit, in den Blutbanken sogenannte Pools zu verwenden, in denen Blut von teilweise 500—1000 Blutspendern gesammelt wurde, aus denen die einzelnen versorgt wurden. Es war dadurch erklärbar, daß, wenn schon ein einziger Spender von den tausend mit dem Hepatitisvirus infiziert war, der ganze Pool die Erreger beherbergte.

Dabei zeigte sich nun, daß die Inkubation einer solchen hamatogenen, also durch Vakzine oder Transfusionen, übertragenen Hepatitis wesentlich länger ist als bei der epidemischen Hepatitis. Sie wird im allgemeinen auf 70—140 Tage, in der oben wiedergegebenen Tabelle von Stokes auf 60—90 geschätzt, beträgt also über das Doppelte mehr als bei der epidemischen Hepatitis. Gerade dieser Unterschied der Inkubationszeiten ist das, was klinisch das Vorliegen einer hamatogenen Hepatitis gegenüber einer epidemischen beweist oder vielmehr den Verdacht darauf erweckt. Andere Kriterien sind dem Arzt am Krankenbett nicht verfügbar. Das klinische Bild stimmt in allen Einzelheiten mit dem der epidemischen Hepatitis überein, selbst der pathologisch-anatomische Befund zeigt keinerlei Unterschiede.

Die Erfahrungen mit dem gehäuften Auftreten einer hamatogenen Hepatitis haben eine zweite Möglichkeit für die Entstehung einer solchen Krankheit ergeben, wenn infolge ungenügender Sterilisierung von Spritzen und Kanülen bei parenteraler Injektion das Virus eingebracht wird. Neefe hat festgestellt, daß zur Übertragung des Virus schon minimale Mengen von 0,1 ccm oder weniger Blut eines Virusträgers genügen. Da bei Einspritzungen durch Sogwirkung so kleine Blutmengen leicht in die Kanüle eindringen können, ist bei ungenügender Desinfektion die Gefahr groß, bei Wiederverwendung der Kanüle Gesunde zu infizieren. Bei ungenügender Reinigung können im Spritzenkonus ebenfalls kleinste Partikelchen von Blutresten stehenbleiben (Stockmann), die genügen, um das Virus zu übertragen, das sich hier lange infektiös zu halten vermag. Besonders groß ist die Gefahr, wenn bei Impfungen immer wieder dieselbe Spritze mehrmals oder dauernd benutzt wird.

Die Gefahr einer solchen Übertragung auf dem Blutwege besteht immer dann, wenn das Blut eines Virusträgers in offene Wunden kommt. Das betrifft meistens

Arzte Pflegepersonal oder technische Assistentinnen Man wird also zweckmäßig bei blutigen Eingriffen z B Aderlaß oder Blutentnahme bei einem Hepatitis-kranken, Gummihandschuhe tragen lassen Für Blutentnahmen zu diagnostischen Zwecken haben sich die früher üblichen Schnepfer oder Frankeschen Nadeln als durchaus ungeeignet erwiesen da sie schlecht zu sterilisieren sind Man verwendet jetzt Stahl federn die nur zu einmaligem Gebrauch dienen

Die Sterilisierung durch chemische Desinfizientien oder Alkohol genügt nicht um das Virus unschädlich zu machen Von amerikanischen und deutschen Autoren wird Trockensterilisation bei 160° für erforderlich gehalten Ich glaube daß man — neben der Sterilisation — vor allem auch auf eine gründliche *mechanische* Reinigung der Spritzen und Kanülen Wert legen muß Besteht die Möglichkeit einer Trockensterilisierung bei 160° nicht so ist — auch nach ausgedehnten eigenen Erfahrungen — die von *Borenszajn* angegebene Methode sehr brauchbar (*Berg Martini*)

Dabei wird folgendermaßen vorgegangen Nach der Injektion wird die Spritze unter fließendem Wasser kraftig durchgespült dann mit Seifenwasser nachgewaschen für 3 Min in destilliertes Wasser gelegt dann in eine 5proz Carbolsäurelösung gebracht wieder unter fließendem Wasser durchgespült und schließlich 20 Min im Sterilisator gekocht Die Kanülen lassen sich ebenso behandeln nachdem das Ansatzstück mit einem Wattebausch mechanisch gereinigt wurde

Neben der Möglichkeit der Übertragung einer Hepatitis auf hamatogenem Wege muß aber immer noch die Möglichkeit einer Übertragung von echter Hepatitis epidemica auf den üblichen Infektionswegen beachtet werden Es ist übertrieben jeden Fall von Hepatitis bei dem im Verlauf der letzten 6 Monate eine Blutentnahme, Impfung, Transfusion oder sonst ein entsprechender ärztlicher Eingriff vorgenommen wurde als hamatogene Hepatitis zu bezeichnen

Für die Auslösung des *Salvarsan Ikterus* wurde früher eine toxische Wirkung des Salvarsans angeschuldigt Später neigte man mehr zu der Auffassung daß der Salvarsan Ikterus nichts anderes sei als eine Hepatitis epidemica wobei es infolge der durch Lues und Salvarsan geschädigten Leber zum Angehen der Infektion kam Von *Bigger* und *MacCallum* wurde dann die Ansicht vertreten daß es sich dabei um eine hamatogene Hepatitis handle Diese Anschauung wurde sehr unterstützt als es sich zeigte daß durch verbesserte Desinfektion von Spritzen und Kanülen die Erkrankungs ziffer an Salvarsan Ikterus wesentlich reduziert werden konnte

Ähnliche Verhältnisse liegen vor beim Auftreten eines Ikterus bei Kranken die an einem *Diabetes mellitus* leiden Auch hier ist ja anlaßlich der häufigen Blutentnahmen und der Insulininjektionen durchaus die Gelegenheit zur Übertragung einer hamatogenen Hepatitis gegeben Man sollte aber auch die reichlich vorhandene Möglichkeit einer Kontaktinfektion mit epidemischer Hepatitis in den Diabetikerambulanzen nicht übersehen (*Droller*)

2 Die toxische Hepatitis

a) Durch toxische Eiweißzerfallsprodukte

Daß durch *toxische Eiweißzerfallsprodukte* eine Schädigung der Leber hervorgerufen werden kann konnte schon *v Bergmann* mit seinen Schülern nachweisen Man muß dabei auch an allergische Vorgänge denken indem unter der Giftwirkung

Arcanol, Leukotropin, Artamin, Inphan, Radiophan, Opolen, Finarthrin compos, Ikterosan. Bei der guten antirheumatischen Wirkung des Atophans ist gegen eine kurze stoßweise Anwendung von nicht mehr als 2,0 g täglich für die Dauer von 2—3 Tagen und Einlegen einer Pause von 8—10 Tagen nichts einzuwenden, es sollte aber nicht fortlaufend in höheren Dosen gegeben werden.

In den ersten Jahren der Sulfonamidbehandlung wurden des öfteren toxische Hepatitiden beobachtet. Das Bild hat sich aber durch die Entwicklung der neueren Sulfonamide entscheidend gebessert, denn obwohl die Sulfonamide in den letzten Jahren bei einer Unzahl von Kranken zur Anwendung kamen, wurden offenbar direkte Leberschädigungen nicht mehr beobachtet. In diesem Sinne spricht auch die erfolgreiche Anwendung der Sulfonamide bei der Cholangitis, bei der doch oftmals als Komplikation ein Leberparenchymschaden besteht. Ähnlich ist die Sachlage bei der Anwendung der Thiouracile. Obwohl doch die Thyreotoxikosen häufig mit einer Leberschädigung einhergehen, habe ich bei der Thiouracilbehandlung meines großen Materials an Thyreotoxikosen nie eine toxische Hepatitis gesehen, die ursächlich auf die thyreostatischen Stoffe zurückzuführen gewesen wäre.

Eine besonders häufige Ursache des Auftretens einer toxischen Hepatitis sind Pilzvergiftungen. Hier kommen vor allem der Knollenblatterschwamm (*Amanita phalloides*) und die giftige Lorchel (*Hehella esculenta*) in Frage.

B. Das klinische Bild der akuten Hepatitis

Unabhängig von der Ätiologie einer Hepatitis beginnt die akute Form anikterisch. Das Auftreten eines Ikterus ist jedesmal schon ein Spätsymptom, allerdings eines, das mit seinem in Erscheinung treten die Diagnose mit einem Schlag klärt. Auch für den Patienten selbst ist es eine bis zu einem gewissen Grade beruhigende Erklärung, wenn er vor dem Spiegel sieht, daß er gelb geworden ist, oder von seiner Umgebung darauf aufmerksam gemacht wird. Er erinnert sich daran, daß er sich in den letzten Tagen und Wochen nicht wohl gefühlt hatte, und kann mit dem Auftreten der Gelbsucht diese Beschwerden mit einem Male mit seiner Leber in Beziehung bringen. Wenn es auch vorkommt, daß ein Patient von einem Tag zum anderen gelb wird, aus angeblich völligem Wohlbefinden heraus, so müssen wir doch annehmen, daß die eigentliche Leberentzündung schon unbemerkt wenigstens einige Tage vorausgegangen ist. Dies geht unter anderem auch daraus hervor, daß wir im Lauf von Epidemien Formen von Hepatitis sehen, die ganz anikterisch verlaufen, in denen es auch beim späteren Verlauf nicht zum Auftreten eines Ikterus kommt. Man hat sogar das Auftreten von solchen anikterischen Hepatitiden für häufiger als von ikterischen gehalten. Wenn man sich allerdings nicht an die manifeste ikterische Hautfarbe hält, sondern den Bilirubingehalt des Blutes zum Kriterium macht, so schränkt sich die Zahl der Fälle von anikterischer Verlaufsform um einiges ein. Auch dies zeigt wieder deutlich, daß der tatsächliche Beginn der akuten Hepatitis nicht mit dem Auftreten des Symptoms „sichtbarer Ikterus“ zusammenfällt.

1 Das Inkubationsstadium

In vielen Fällen kann man nämlich ein mehr oder minder deutliches *Inkubationsstadium* beobachten. Wir kennen 3 verschiedene Formen dieses Stadiums unterscheiden. Das häufigste ist das *gastrointestinale* Stadium, das im Prinzip schon deutliche hepatotoxische Züge aufweist. Die Kranken werden inappetent, klagen über Vollegefühl im Leib, Brechneigung, auch manchmal über Durchfälle oder Obstipation. Dazu kommen Beschwerden über Müdigkeit, Unlust, Leistungsnachlaß, Kopfschmerzen und Stimmungsschwankungen. *Leibowitz* hat behauptet, daß Widerwille gegen Rauchen ein untrügliches Zeichen einer beginnenden Hepatitis sei. Ich habe dies bei manchen meiner Hepatitis-Kranken festgestellt, aber auch manche gefunden, die am Anfang unentwegt weiterrauchen und nur im schwersten Hohenstadium die Zigarre weglegen. Im übrigen ist aber der Widerwille gegen das Rauchen bei so vielen anderen Krankheiten zu beobachten, daß man ihn nicht zu einem differentialdiagnostischen Merkmal machen kann. Wenn wir in einem solchen Stadium den Patienten untersuchen können, ist die Leber schon vergrößert zu fühlen. Ja, manchmal kann der Druck der geschwellenen Leber im Vordergrund stehen, selbst bei zunehmender Leberschwellung zu Koliken führen, die den Verdacht auf eine Gallenblasenerkrankung nahelegen. Allerdings schützt gegen den voreiligen Entschluß zur Operation das genaue Abwägen der diagnostischen Gegebenheiten. Der Patient ist vielfach geneigt, die Ursache seiner Gelbsucht auf den Genuß irgendeines Lebensmittels zurückzuführen, besonders auf Fleisch oder fette Speisen. In der Tat ist eine Überempfindlichkeit für Fett vorhanden, welche aber nicht als ursächlich aufzufassen ist, sondern schon ein Anzeichen der beginnenden hepatotoxischen Störung ist, die einen Widerwillen gegen Fett jeder Art im Gefolge hat. Dieses Symptom des Widerwillens und der Unverträglichkeit spezieller Speisen ist jedenfalls nicht in dem Sinne als beweisend anzusehen, daß es sich ursächlich um einen katarrhalischen Ikterus handelt, denn es kann ubiquitär bei jeder Form von Hepatitis, ja auch der nachgewiesenen Virushepatitis vorkommen.

Die zweite Form des Inkubationsstadiums einer Hepatitis ist die *rheumatische*. Es kommt Tage, ja eventuell schon Wochen vor dem Auftreten der Hepatitis zu diffusen rheumatischen Beschwerden, die sich teils in unbestimmten rheumatischen neuralgischen Schmerzen in den verschiedensten Muskelgruppen äußern und die teils auch in einer polyarthritischen Form vorkommen können, allerdings meist nicht mit ausgesprochener Schwellung der Gelenke, sondern nur mit Schmerzempfindungen bei Bewegungen. Die Kranken laufen unter der Diagnose einer akuten rheumatischen Erkrankung und werden auch meist mit antirheumatischen Mitteln behandelt, bis der Ikterus zum Vorschein kommt und die Diagnose klar. Mit dem Eintritt des Ikterus verschwinden meist die rheumatischen Beschwerden. Ich habe auch Fälle gesehen, die noch in der ikterischen Phase über rheumatische Beschwerden klagten. Dann ist es manchmal schwierig zu entscheiden, ob nicht doch zwei Krankheiten sich überlagern, die Hepatitis und die rheumatische Erkrankung. Dabei ist die längere Anamnese ausschlaggebend. Das rheumatische Inkubationsstadium setzt akut ein und hält nicht so lange an. Manche Autoren wie *Schimengler* fassen ja die Beziehung der Leber zur rheumatischen Erkrankung enger und nehmen an, daß auch eine akute

Hepatitis auf rheumatischer Grundlage entstehen kann. Das rheumatische Vorstadium kann damit nicht in Beziehung gebracht werden, schon weil es sich um ein kurzes und vorübergehendes Stadium handelt, das keine eigentliche Berührung mit dem akuten und chronischen Geschehen des rheumatischen Formenkreises hat, da nach Abklingen der Hepatitis keine Erscheinungen in dieser Richtung zurückbleiben. Dieses rheumatische Vorstadium kommt sowohl bei der epidemischen Hepatitis wie bei der hamato genen vor, ja ist selbst bei toxischen Hepatitiden beobachtet worden (Martini, Epping und Schleuss). Vielfach wird dieses Auftreten rheumatischer Beschwerden als allergisch gedeutet (Altenburger und Ley, Epping).

Die dritte Form des Inkubationsstadiums der Hepatitis geht mit Erscheinungen eines katarrhalischen Infekts einher. Es bestehen Erscheinungen einer Grippe oder auch einer Angina, zeitweise kann nur ein Katarrh der oberen Luftwege nachzuweisen sein oder auch der Verdacht auf eine Pneumonie oder Bronchopneumonie bestehen, ohne daß sich dieser im weiteren Verlauf bestätigt.

Nun ist es aber nicht so, daß immer eine solche Form des Inkubationsstadiums gesondert vorkommt, sondern es finden sich Übergänge. In einem Fall meiner Beobachtungen konnte ich sogar die drei Formen ineinander übergehen sehen: erst das katarrhalische Stadium, dann rheumatische Beschwerden und schließlich vor Auftreten des eigentlichen ikterischen Stadiums gastrointestinale Beschwerden. Man kann sagen, daß dieses Inkubationsstadium einmal länger, einmal kürzer, bei jedem akut Hepatitiskranken vorkommt. Selten sieht man Kranke, die aus vollem Wohlbefinden heraus mit Gelbsucht erkranken. Und selbst in Fällen, die symptomlos verlaufen zu sein scheinen, deckt doch noch die genaue Erhebung der Anamnese auf, daß die eine oder andere Beschwerde bestand.

In einem Teil der Fälle tritt unabhängig von der Form des Prodromalstadiums Fieber auf. Allerdings wird in der Mehrzahl der Fälle nicht gemessen, so daß zum mindesten geringe Temperaturschwankungen der Aufmerksamkeit entgehen. Manchmal geht das Fieber den Beschwerden voraus und ist schon abgeklungen, wenn die Patienten beginnen, sich unwohl zu fühlen, manchmal geht das Fieber auch parallel mit den Beschwerden und hört erst auf, wenn der Ikterus zum Vorschein kommt. In seltenen Fällen besteht aber auch Fieber noch ziemlich lange im ikterischen Stadium. In Abb. 13 sind verschiedene Fiebertypen wiedergegeben. Verhältnismäßig häufig zeigt der Fieverlauf die typische Sattelform der Viruserkrankungen, bei dem einem ersten Gipfel eine Periode von 1—2 Tagen Fieberfreiheit folgt und dann wieder ein zweiter Anstieg eintritt, oder ist ein zweiphasiger Fieverlauf zu beobachten, bei dem die Temperatur während einiger Tage erhöht bleibt und dann im Absinken des Fiebers der Ikterus auftritt. In nicht wenigen Fällen ist die Temperaturerhöhung minimal, daß sie nur bei genauer Kontrolle festgestellt werden kann, z. B. wenn eine Hepatitis im Verlauf einer anderen Krankheit auftritt, bei der fortlaufende Temperaturkontrolle stattfand.

Manche Autoren, wie Burger und Siede, glauben aus dem Vorhandensein bzw. Fehlen von Fieber differentialdiagnostische Schlüsse ziehen und einen Ikterus katarrhalis von einer epidemischen Hepatitis unterscheiden zu können. Wie ich mit Wagner an einem großen Krankenmaterial feststellen konnte, trifft das nicht zu. Das Fieber

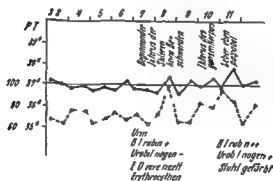
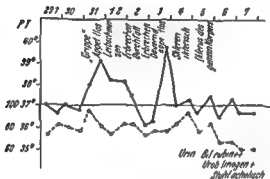
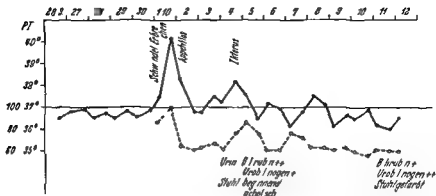


Abb 13 Verschiedene Fiebertypen bei Hepatitis

ist kein diagnostisches Unterscheidungsmerkmal Selbst bei anderen Hepatitisformen im Anschluß an Virus oder bakterielle Erkrankungen, ja auch bei toxischen Hepatiden können solche Fiebererscheinungen auftreten Es scheint sich also um eine allgemein gültige Erscheinung zu handeln, die auf die toxische Beeinflussung der Leber hinweist

Der klinische Untersuchungsbefund in diesem Prodromalstadium kann noch weitgehend negativ sein Aber nach kurzer Zeit fällt doch schon eine Vergrößerung der Leber auf, wenn auch die Konsistenz der Leber weich ist, wodurch die Palpation erschwert wird Jedenfalls ist es wichtig, die Lebergröße perkutorisch und palpatologisch im Auge zu behalten, wenn man Verdacht auf eine beginnende Hepatitis hat Die Leber kann auch in manchen Fällen schon in wenigen Tagen erheblich vergrößert und in ihrer Konsistenz vermehrt sein Die Milz ist im ersten Anfangsstadium noch nicht sicher vergrößert, wird aber meist am Ende des Inkubationsstadiums deutlich fühlbar, so daß auch von dieser Seite her die Diagnose schon gesichert wird, wenn noch kein Ikterus besteht Der Stuhl ist in diesem Stadium noch unauffällig, es kann sowohl normale Stuhlentleerung wie auch Durchfall oder Obstipation bestehen, ohne daß das irgendwelche Schlüsse zulaßt Der Urin ist, namentlich wenn Fieber besteht, konzentrierter und weist eine dunkle Farbe auf Makroskopisch kann noch keine Bilirubinvermehrung im Urin erkannt werden Es ist jedoch mit feinen Urinproben (z B Bariumstresfenmethode) schon in diesem Stadium bei nicht oder nur geringgradiger Bilirubinvermehrung im Blutserum, im Urin Bilirubin nachzuweisen, da im Anfangsstadium der Hepatitis eine erniedrigte Nierenschwelle für Bilirubin besteht (Watson) Dieser Nachweis ist vor allem bei den Fällen diagnostisch wertvoll, die dauernd anikterisch bleiben Von Wichtigkeit ist aber der Nachweis von Urobilin und Urobilinogen im Urin, der verhältnismäßig früh möglich ist Der Ausfall der Ehrlichschen Probe und der Probe mit dem Schlesingerschen Reagens ist nicht auf Stercobilin oder Stercobilinogen zu beziehen, sondern auf Urobilin und Urobilinogen (Baumgarten, Stich), was an Hand der Biliviohnprobe im Urin erhartet wird und wieder zur Sicherung der Diagnose beiträgt Allerdings ist es wichtig, sich an die wechselnde Ausscheidung von Urobilinkörpern im Laufe des Tages zu erinnern Die günstigste Tageszeit ist nach der Mittagsmahlzeit zwischen 14 und 16 Uhr, während die Morgenportion wesentlich weniger gut zur Untersuchung geeignet ist

Manchmal kommt es bei der Virushepatitis zu Masern- oder varicellenartigen Exanthenen, auch urticarielle Exantheme kommen vor, gelegentlich auch Conjunktividen doch wechselt das Auftreten dieser wohl allergisch bedingten Erscheinung sehr mit dem Charakter der Epidemie und ist im ganzen selten

Die Laboratoriumsuntersuchungen lassen uns im Stadium der Inkubation der Hepatitis meist im Stich Die Hangersche Probe kann oft frühzeitig schon positiv werden, unter Umständen auch der Thymoltrübungstest, aber im großen ganzen ist schon deshalb mit einem positiven Ausfall der Labilitätsteste nicht zu rechnen, weil ja doch noch keine schwere und zum mindesten keine diffuse Schädigung der Leber vorliegt Auch die Eiweißverhältnisse des Blutserums zeigen noch keine eindeutige Veränderung So mißbringt sich auch die Anwendung spezieller Funktionsprüfungen

Die Dauer des Inkubationsstadiums rechnet man im allgemeinen auf 7—10 Tage Bei schweren toxischen Hepatiden ist es natürlich sehr kurz und kann nach Stunden

bemessen werden. Andererseits wird man einige Wochen andauernde Beschwerden nicht mehr als Prodromalerscheinungen werten können, sondern sie als hepatotoxisch bei einer anikterisch verlaufenden Hepatitis auffassen müssen.

2 Die anikterische Verlaufsform

Es gibt Hepatitiden, die das anikterische Stadium nicht überschreiten. Es sind Fälle der *anikterischen Hepatitis*, die leicht übersehen werden. Solche Fälle laufen dann unter den verschiedensten Fehldiagnosen. Das jeweilige Symptombild des Inkubationsstadiums gibt dabei den Ausschlag, so laufen diese Fälle als Magendarmverstopfung, Magenkatarrh, Rheumatismus, Neuralgie oder auch Grippe und akute Pharyngitis, Pneumonie oder Bronchopneumonie usw. und werden entsprechend symptomatisch behandelt. Wird nicht die Leberbeteiligung beachtet, so klagen diese Patienten nach dem Abklingen der Prodromalsymptome vielleicht noch einige Zeit über Müdigkeit und Abgeschlagenheit, was als allgemeine Rekonvaleszenzerscheinungen gedeutet wird, gehen bald ihrem Beruf nach und halten keine spezielle Lebensweise ein. Da es sich zum mindesten anfangs nur um leichte und nicht diffus verlaufende Hepatitiden handelt, kann trotz aller Ungunst der Verhältnisse ein Teil der Fälle auch spontan ausheilen. Es besteht natürlich aber die große Gefahr, daß ein anderer Teil der nicht erkannten Fälle schleichend über Jahre hinweg in ein chronisch entzündliches Stadium übergeht und im späteren Verlauf in die Gruppe der Lebercirrhosen einmündet, die in ihrer Ätiologie unklar zu sein scheinen, aber doch posthepatitisch zu erklären sind. So bleibt es gerade eine dringende Notwendigkeit, auf solche Fälle im Anfangsstadium zu achten, in dem sie noch reparabel bleiben. Bei einiger Aufmerksamkeit gelingt es meist, diese Fälle zu entdecken, wenn man nur auf die Art der Prodromalsymptome achtet und sich nicht mit einer belanglosen Diagnose begnügt.

Auch die anikterisch verlaufende Hepatitis verläuft nicht symptomlos. Es ist immer eine mehr oder weniger starke Vergrößerung der Leber vorhanden, wenn auch die Konsistenz der Leber weich bleiben kann und die Oberfläche glatt bleibt. Auch die Milz kann palpabel sein, wie bei der mit Ikterus einhergehenden Hepatitis. Ist sie meist vergrößert. Es bestehen also im Prinzip die klinischen Erscheinungen vom

in vermehrter Menge festzustellen. In der Praxis in einer deutlich roten Verfärbung mit der Aldehydprobe in der Kälte. Wenn auch keine Spur eines Hautikterus nachzuweisen ist, so ist doch der Bilirubin Gehalt im Serum meist erhöht, allerdings nicht zu Werten, bei denen der sichtbare Hautikterus auftritt, also nicht bis an die Grenze von 20 mg%. Die *Hymans van den Berg* Reaktion fällt dabei direkt aus. Es ist also im Prinzip dasselbe Symptomenbild, wie wir es nachher bei dem ikterischen Stadium sehen werden, nur graduell abgeschwächt. Auch der Ausfall der Funktionsproben zeigt entweder ein normales Verhalten an oder ganz schwach angedeutete Abweichungen, indem die eine oder andere Prüfung fraglich bis schwach positiv ausfällt, andere aber wieder einwandfrei negativ. Es ist also meistens ein System, bei dem

ist kein diagnostisches Unterscheidungsmerkmal. Selbst bei anderen Hepatitisformen im Anschluß an Virus- oder bakterielle Erkrankungen, ja auch bei toxischen Hepatiden können solche Fiebererscheinungen auftreten. Es scheint sich also um eine allgemein gültige Erscheinung zu handeln, die auf die toxische Beeinflussung der Leber hinweist.

Der klinische Untersuchungsbefund in diesem Prodromalstadium kann noch weitgehend negativ sein. Aber nach kurzer Zeit fällt doch schon eine Vergrößerung der Leber auf, wenn auch die Konsistenz der Leber weich ist, wodurch die Palpation erschwert wird. Jedenfalls ist es wichtig, die Lebergroße perkutorisch und palpatonisch im Auge zu behalten, wenn man Verdacht auf eine beginnende Hepatitis hat. Die Leber kann auch in manchen Fällen schon in wenigen Tagen erheblich vergrößert und in ihrer Konsistenz vermehrt sein. Die Milz ist im ersten Anfangsstadium noch nicht sicher vergrößert, wird aber meist am Ende des Inkubationsstadiums deutlich fühlbar, so daß auch von dieser Seite her die Diagnose schon gesichert wird, wenn noch kein Ikterus besteht. Der Stuhl ist in diesem Stadium noch unauffällig; es kann sowohl normale Stuhlentleerung wie auch Durchfall oder Obstipation bestehen, ohne daß das irgendwelche Schlüsse zuläßt. Der Urin ist, namentlich wenn Fieber besteht, konzentrierter und weist eine dunkle Farbe auf. Makroskopisch kann noch keine Bilrubinvermehrung im Urin erkannt werden. Es ist jedoch mit feinen Urinproben (z. B. Bariumstreifenmethode) schon in diesem Stadium bei nicht oder nur geringgradiger Bilrubinerhöhung im Blutserum, im Urin Bilrubin nachzuweisen, da im Anfangsstadium der Hepatitis eine erniedrigte Nierenschwelle für Bilrubin besteht (Watson). Dieser Nachweis ist vor allem bei den Fällen diagnostisch wertvoll, die dauernd anikterisch bleiben. Von Wichtigkeit ist aber der Nachweis von Urobilin und Urobilinogen im Urin, der verhältnismäßig früh möglich ist. Der Ausfall der Ehrlichschen Probe und der Probe mit dem Schilesingerschen Reagens ist nicht auf Stercobilin oder Stercobilinogen zu beziehen, sondern auf Urobilin und Urobilinogen (Baumgartel, Stich), was an Hand der Biluolprobe im Urin erhartet wird und wieder zur Sicherung der Diagnose beiträgt. Allerdings ist es wichtig, sich an die wechselnde Ausscheidung von Urobilinkörpern im Laufe des Tages zu erinnern. Die günstigste Tageszeit ist nach der Mittagsmahlzeit zwischen 14 und 16 Uhr, während die Morgenportion wesentlich weniger gut zur Untersuchung geeignet ist.

Manchmal kommt es bei der Virushepatitis zu Masern oder varicellenartigen Exanthemen, auch urticarielle Exantheme kommen vor; gelegentlich auch Conjunktividen, doch wechselt das Auftreten dieser wohl allergisch bedingten Erscheinung sehr mit dem Charakter der Epidemie und ist im ganzen selten.

Die Laboratoriumsuntersuchungen lassen uns im Stadium der Inkubation der Hepatitis meist im Stich. Die Hangersche Probe kann oft frühzeitig schon positiv werden, unter Umständen auch der Thymoltrübungstest, aber im großen ganzen ist schon deshalb mit einem positiven Ausfall der Labilitätsteste nicht zu rechnen, weil ja doch noch keine schwere und zum mindesten keine diffuse Schädigung der Leber vorliegt. Auch die Eiweißverhältnisse des Blutserums zeigen noch keine eindeutige Veränderung. So erubrigt sich auch die Anwendung spezieller Funktionsprüfungen.

Die Dauer des Inkubationsstadiums rechnet man im allgemeinen auf 7–10 Tage. Bei schweren toxischen Hepatiden ist es natürlich sehr kurz und kann nach Stunden

heit anstandslos überstehen. Es kommt ganz auf die Schwere der bestehenden Funktionsstörung an. Immerhin ist die Dauer des Ikterus manchmal in dieser Richtung entscheidender als die Höhe des Bilirubingehalts. Wir werden auf diese Momente noch bei der Besprechung der Verlaufsformen einzugehen haben.

Mit dem Einsetzen des Ikterus beginnt in nicht wenigen Fällen ein Umschwung des Allgemeinbefindens. Die Erscheinungen des Prodromalstadiums, seien es die des gastrointestinalen Beschwerdekompleses oder auch die des rheumatischen oder katarhalischen Stadiums, sind mit einem Male verschwunden oder lassen wenigstens in den nächsten Tagen nach. In anderen Fällen wieder klingen die Beschwerden nur sehr langsam ab oder halten doch allerdings in Ausnahmefällen auch über beträchtliche Zeiten des ikterischen Stadiums noch an. Diese Fälle weisen meist einen schweren Verlauf auf und müssen zum mindesten den Verdacht erwecken, daß sie zu Komplikationen neigen. Auch sieht man derartige Verlaufsformen häufiger, wenn die Patienten unvernünftig sind und nicht die erforderliche Bettruhe einhalten. Der Appetit kommt vielfach nur zögernd, die Patienten klagen noch über Oberbauchbeschwerden und Vollegefühl, was mit der Leberschwellung zusammenhängen mag. Auch wenn die eigentlichen Beschwerden nachgelassen haben, macht sich doch vielfach eine starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit für längere Zeit bemerkbar.

Die Leber ist jetzt maximal vergrößert, sie kann bis über den Nabel reichen. Da bei bleibt die Oberfläche glatt und auch der Leberrand weist keine Einziehungen auf. Die Konsistenz wird mit der Zunahme der Schwellung immer harter und kann im Hartegrad dem Palpationsbefund einer Cirrhose gleichkommen, wobei allerdings die gekörnte und eingekerbte Oberfläche in Wegfall kommt. Zugleich ist die vergrößerte Leber auch druckempfindlich. Gelegentlich kommt es sogar zu starken kolikartigen Schmerzen, die so heftig werden können, daß man an eine Gallenkolik denken muß. Immer wieder werden solche Schmerzattacken, die auf die vermehrte Kapselspannung zurückzuführen sind, differentialdiagnostisch erkannt und unter der Annahme einer Cholelithiasis operiert. Die Gallenblase selbst ist aber in diesem Stadium nicht vergrößert, sondern nach den laparoskopischen Feststellungen von Aalk sogar vielfach schlaff und leer. Im Verlauf des Ikterus kann es auch zu Schwankungen der Lebergroße kommen, wobei Unterschiede zwischen dem Verhalten des rechten und linken Leberlappens bestehen können. Auch kann die Druckempfindlichkeit der Leber je nach dem Lappenverhalten verschieden sein.

Die Milz ist so gut wie immer vergrößert, nicht nur bei der Virushepatitis, sondern auch bei allen anderen Formen. Die Größe der Milz kann mit der Lebergroße schwanken, manchmal ist sie nur in den ersten Tagen fühlbar und geht nachher rasch zurück. Die Konsistenz der Hepatitismilz ist deutlich vermehrt und unterscheidet sich durch ihre Härte entscheidend von der Beschaffenheit sonstiger infektiöser Milzschwellungen, z. B. bei Typhus. In wenigen Fällen kann allerdings auch die Milzschwellung noch längere Zeit bestehenbleiben, aber mit Abklingen des Ikterus ist die Milz meist verschwunden.

Vielmehr wird das Vorkommen von Lymphknotenschwellungen diagnostisch im Sinne einer epidemischen Hepatitis gewertet. Bei einzelnen Epidemien scheint dies während des zweiten Weltkrieges gelegentlich stärker in Erscheinung getreten zu sein, aber schon bei der epidemischen Hepatitis ist dies kein häufiges Vorkommen.

Ausfall dieser Prüfungen zu erkennen. Ist man seiner Sache bei diesem nur angedeuteten Symptomenbild nicht sicher, so bringt die biopsische Untersuchung volle Klarheit. Man kann bei der Laparoskopie schon die Schwellung der Leber erkennen, wenn auch die nach Kalk für die akute Hepatitis typische Rotfärbung der Oberfläche nicht festzustellen ist. Die Oberfläche der Leber ist noch spiegelnd glatt und zeigt keine Einziehungen. Manchmal kann die verschiedene Beteiligung der Leberlappen einen Hinweis geben für die Ursache des anikterischen Verlaufs, der sich mit dem Wechsel von entzündlichen Partien und noch gesunden Leberabschnitten zwanglos erklärt. Ausschlaggebend bleibt aber die histologische Untersuchung des Leberpunkts, die in Zweifelsfällen die charakteristischen Veränderungen des akuten Stadiums der Hepatitis erkennen läßt, allerdings auch dabei in abgeschwächtem Maße.

3. Das ikterische Stadium

Mit dem Auftreten des Hautikterus tritt die akute Hepatitis in ihr zweites Stadium. Genau besehen ist dieses Ereignis nur ein äußerliches Symptom, denn die Krankheit ist ja schon, wie wir gesehen haben, im Verlauf des Prodromalstadiums in vollem Gange, und auch die anikterischen Verlaufsformen sind in allen wesentlichen Einzelheiten zu erkennen. Aber die jetzt zum Vorschein kommende Gelbsucht macht auch dem Kranken bewußt, daß eine Leberkrankheit vorliegt, wenn er nicht bis dahin schon durch Beschwerden darauf aufmerksam gemacht wurde, daß er krank ist. Man kann zweifellos sagen, daß das Auftreten eines Ikterus ein Zeichen ist, daß eine stärkere diffuse Schädigung der Leber eingetreten ist. Der Ikterus kann schlagartig mit dem Fieberabfall auftreten, er zeigt sich erst an den Skleren und dehnt sich rasch über den Körper aus. Er ist im Gesicht und an der Haut der Brust und des Bauches meist stärker als an den Extremitäten. Er weist am Anfang ein kanariengelbes Kolort auf, besonders in leichten Fällen, die nur einen angedeuteten Ikterus haben. Nimmt der Ikterus zu, so kommt eine rötlich braungelbe Mischfarbe zustande, der sogenannte *Rubinikterus*, vor allem bei vollblutigen jungen Leuten. Diese Farbtonung des Rubinikterus ist weitgehend charakteristisch für die akute Hepatitis.

Der Grad des Ikterus läßt sich nur genau übersehen, wenn man die Bilirubinbestimmung im Blutserum ausführt. Bis zu einem gewissen Grad läßt sich die Intensität des Ikterus wohl schätzen, aber auch der Erfahrene muß immer wieder zugeben, daß Schwankungen nicht unbeträchtlicher Art übersehen werden können. Die Bilirubinreaktion nach *Humans* *van den Bergh*, die anfanglich indirekt oder verzögert ist, wird bald prompt direkt. Nach *Watson* und *Hoffbauer* steigt der 1 Min.-Wert, also der Anteil des direkt reagierenden Bilrubins, rasch hoch und übersteigt den Anteil des indirekt reagierenden Bilrubins. Es liegen also bald die Reaktionsverhältnisse vor, die wir bei dem Stauungsikterus finden. Der Anstieg des Bilrubins erfolgt entsprechend dem Anstieg des Ikterus meist sehr rasch und strebt einem Maximum zu, das bei schwerem Ikterus über 10 mg% betragen kann, aber bei leichtem Ikterus auch schon 3–4 mg% nicht übersteigen kann. Es geht bestimmt nicht an, wie einige Autoren meinen, die Intensität des Ikterus und die Höhe des Bilrubingehalts des Serums zum Maßstab der Schwere des Krankheitszustandes zu machen, denn es gibt auch schwere, toxisch verlaufende Fälle, die mit nur geringem Ikterus einhergehen, und man sieht schwer ikterische, die keine Komplikationen aufweisen und ihre Krank-

in den Leberzellen erklärt wird. Dieses Verschwinden der Urobilinkörper im Urin dauert meist nur einige Tage, bis der maximale Bilirubinanstieg erreicht ist. Es kann aber auch wieder beobachtet werden, wenn ein Rezidiv mit neuem Bilirubinanstieg erfolgt. Nach dieser Zeit ist aber die Ehrlichsche Aldehydprobe wie die Schlesinger'sche Probe stark positiv. Zu diesem Zeitpunkt sind Stercobilin und Stercobilinogen nicht vermehrt, sondern nur die Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen (Stich). Mit dem Abklingen des Ikterus und dem Abstromen des Bilirubins aus den Geweben kommt es zu einem umgekehrten Verhalten. Jetzt überwiegt die Ausscheidung von Stercobilin und Stercobilinogen, während Urobilin und Urobilinogen zurückgehen.

Der positive Ausfall der Ehrlichschen Probe ist in diesem Stadium nicht mehr als sicheres Zeichen einer Lebererkrankung zu verwerten, da mit dieser Probe eine Unterscheidung zwischen Stercobilin und Urobilin nicht möglich ist. Fällt die Probe positiv aus, so kann es sich um den natürlichen Ausscheidungsvorgang von Stercobilin handeln, dem keine krankhafte Bedeutung zukommt, und man würde einer Täuschung unterliegen, wenn man aus dem positiven Ausfall auf eine vermehrte Ausscheidung von Urobilin schließen würde. Man kann sich in diesem Falle helfen, wenn man an Hand der Mesobiliviolinprobe den qualitativen Anteil des Urobilins gegenüber dem Stercobilin feststellt. Nach meinen Beobachtungen ist das um Tauschungen zu entgehen, in den späteren Stadien der Hepatitis sehr zweckmäßig und für die einzuschlagende Therapie vielfach von Wichtigkeit.

Während so das objektive Bild der typischen akuten Hepatitis auf einige wenige Symptome beschränkt bleibt, die die Diagnose sichern, spielen sich doch an verschiedenen inneren Organen Veränderungen ab, die beweisen, daß das Krankheitsbild der Hepatitis nicht auf das Organ der Leber beschränkt bleibt, sondern eine Allgemeinerkrankung ist, die die verschiedensten Organsysteme in Mitleidenschaft zieht. Während bei den leichten Erkrankungsfällen ein großer Teil dieser Korrelationen unbemerkt bleibt, setzt doch schon bei einigermaßen mittelschweren Fällen eine Reihe von Regulationsstörungen ein, die auch für den Verlauf der Erkrankung von Bedeutung sind.

Am Magendarmkanal, der ja in einem Teil der Fälle mit seinem Beschwerdekreis im Vordergrund zu stehen scheint, ist auffällig häufig nichts Pathologisches festzustellen. Einige Autoren fanden gastritische oder gastroduodenitische Veränderungen und behaupten die Häufigkeit dieser Erscheinungen (Harens, Kushlan und Green, Coedler). Patel ist der Ansicht, daß motorische Störungen im Duodenum in Form von Stase, Spasmen oder Peristaltikanomalien vielfach der Hepatitis vorausgehen. Voegt sowie Atenfeld und Brass berichten über solche Tonusänderungen. An meiner Klinik hat Cfrörer an einem umfassenden Material festgestellt, können, daß solche Tonusveränderungen mit Retroperistaltik, Irritation der Duodenalschleimhaut und auch vorübergehenden Stasen zweifellos im Verlauf von Hepatitiden vorkommen, aber jedenfalls keineswegs häufiger, als es bei anderen entzündlichen Erscheinungen an den Abdominalorganen als reaktive Störung zur Beobachtung kommt. Im Verlauf der Hepatitis kommt es nicht selten zur Achylie, die mit dem Abklingen der Krankheit wieder verschwindet. Unkompliziert abheilende Hepatitiden haben später nicht über bleibende Magenbeschwerden zu klagen.

Das Duodenalsekret ist im ikterischen Stadium hell und bilirubinarm. Mit Zunah

geschweige denn ein differentialdiagnostisch brauchbares Symptom. Burger legt Wert auf die differentialdiagnostische Bedeutung der Schwellung der Papille des Stenonischen Ganges für die Diagnose der epidemischen Hepatitis. Ich habe mich nie von der Konstanz dieses Symptoms überzeugen können und halte deshalb dieses Symptom nicht für entscheidend.

Der Stuhl wird mit dem Auftreten des Ikterus meist heller und mit der Steigerung des Ikterus meist tonfarbig. Bei manchen Fällen kommt es nur einige Tage zu einem hellen Stuhl, bei anderen hartnäckigen Fällen kann der Stuhl wochenlang eine acholische Farbe aufweisen. Nimmt der Stuhl wieder eine normale Farbe an, so darf das als prognostisch günstig gewertet werden, andererseits darf man aber auch nicht die Geduld verlieren, wenn die Acholie des Stuhles längere Zeit anhält. Da es sich ja nicht um einen Verschuß der Gallenabsonderung handelt, sondern um ein Sistieren der Gallenabsonderung infolge der Parenchymschädigung, ist das Wiedereinsetzen des Gallenflusses zu erwarten mit dem Moment, in dem das Parenchym sich zu reparieren anfangt. Im übrigen ist auch bei anscheinend völlig acholischem Stuhl immer noch intermittierende, wenn auch meist geringfügige Gallenabsonderung möglich. Das läßt sich aber nur aus einer dauernden Kontrolle der Stuhlbeschaffenheit über die Dauer der kritischen Zeit erkennen. Eine einmalige Stuhlbeschau nutzt nichts. Im Stuhl finden sich Fettsäuren, wenn auch nicht so reichlich wie beim Stauungsikterus, dagegen vielfach größere Mengen von Neutralfetten.

Im Urin macht sich das Auftreten des Ikterus in einer mehr und mehr zunehmenden Dunkelfärbung bemerkbar. Beim Schütteln des Urins färbt sich der Schaum gelb. Der Urin kann auf der Höhe des Ikterus eine dunkelbierbraune Farbe aufweisen. Wie schon anlässlich der Beschreibung des Prodromalstadiums ausgeführt wurde, kann auch noch bei relativ niederem Serum-Bilirubin Spiegel und noch nicht erkennbarem Ikterus Bilirubin mit feineren Methoden im Urin nachgewiesen werden, weil im Beginn des Ikterus die Nierenschwelle herabgesetzt ist. So kann es kommen, daß man schon Bilirubin im Urin nachweisen kann, wenn der Ikterus der Haut und Skleren noch nicht deutlich erkennbar ist. Das Verhältnis ändert sich aber mit dem Abklingen eines Ikterus. Zu diesem Zeitpunkt ist die Nierenschwelle erhöht. Man kann dann bei noch erhöhtem Bilirubinspiegel und auch deutlichem Ikterus doch schon das Verschwinden des Bilirubins im Urin feststellen. Eppinger bezog diese Erscheinung auf einen Nierenschaden, wir wissen jedoch heute, daß sie mit dem Kolloidzustand des Bilirubins zusammenhängt. Das indirekt reagierende Bilirubin wird in der Niere ausgeschieden, das prompt reagierende hat jedoch eine höhere Nierenschwelle.

Die Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen, die schon im Prodromalstadium einsetzte, kann bei einem stärkeren Auftreten des Ikterus vorübergehend nachlassen und sogar ganz verschwinden. Baumgartel erklärt dieses Phänomen mit einer Fermentblockierung. Er nimmt an, daß wie bei der Saccharaseblockierung beim Anstieg starkerer Saccharasekonzentrationen eine Blockierung des bilirubinreduzierenden Ferments nach stärkerem Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blute eintritt. Es sei auch daran erinnert, daß bei gleichzeitigen Aureomycingaben die Urobilinkörperausscheidung sistiert, was nach Watson auf die Abnahme der Darmflora zu beziehen ist, von Baumgartel aber mit einer Wirkung auf das bilirubinreduzierende Ferment

Wir werden unten bei der Schilderung der akuten und chronischen Leberatrophie noch näher auf die nervösen und psychischen Störungen einzugehen haben.

Am *Herzen und Kreislauf* findet sich in leichten Fällen kaum eine Veränderung. Es stellt sich verhältnismäßig häufig eine Bradycardie ein. Schlägt diese in eine Tachycardie im Verlauf eines schweren Falles um, so ist Vorsicht geboten, weil diese der Vorbote eines Übergangs in akute Leberatrophie sein kann. Tritt aber eine solche Tachycardie erst im Abklingen des Ikterus oder sogar erst in der Rekonvaleszenz auf, so ist sie harmloser Natur. Im Ekg findet man bei schweren Fällen nicht selten Veränderungen der ST-Strecke, die man früher auf eine toxische Myokardschädigung bezog, neuerdings aber mit *Wuhrmann* als durch Stoffwechselstörungen hervorgerufene *Myokardose* bezeichnet. Bei schweren Fällen fand *Heggin* eine energetisch-dynamische Herzinsuffizienz. Diese Veränderungen sind aber reversibel, sie verschwinden wieder mit der Besserung des Grundleidens und lassen keine Folgen zurück. Der Blutdruck ist oft niedrig, die Blutdruckamplitude nimmt erst ab und steigt dann erst langsam wieder an. Nach *Wollheim* ist die aktive Blutmenge verkleinert, dabei die Plasmamenge meist stärker vermindert als die Erythrocytenmenge. Gleichzeitig sind das Herzminutenvolumen und der Venendruck herabgesetzt, die Kreislaufzeit dagegen normal.

Hautjucken wird bei schweren Graden von Ikterus von manchen Patienten geklagt, ist aber lange nicht so konstant wie beim Stauungsikterus. Die Ursache des oft unertraglichen Juckreizes ist noch nicht klar. Man hat die Gallensäuren dafür verantwortlich gemacht, aber der Gallensäuregehalt des Blutes ist bei der Hepatitis herabgesetzt. *Roth* nimmt an, daß das Hautjucken durch eine Histaminretention in der Haut bedingt ist, als Folge der Leberfunktionsstörung. Für eine allergische Komponente spricht der gute Erfolg der Antihistaminica.

Die Blutbefunde

Die *Blutsenkungsgeschwindigkeit* ist im ersten Stadium der akuten Hepatitis meist verlangsamt und kann im Lauf der nächsten 3—4 Wochen ansteigen. Es kommen aber auch von Anfang an beschleunigte Werte vor. Bei der Virushepatitis ist ein di- oder triphasischer Verlauf bekannt (*Meythaler*). Man kann sagen, daß eine erhöhte Senkung vielfach der Ausdruck wechselnder Schübe von entzündlichen Veränderungen ist. Wir wissen, daß die Hepatitis, welcher Ätiologie sie auch sein mag, nicht in einem gleichmäßigen Tempo von den ersten Entzündungserscheinungen ab über nichtentzündliche Reparationserscheinungen zum Abheilungsstadium abläuft, sondern daß immer wieder aufflackernde, teils kleine, teils größere entzündliche Bezirke auftreten können. Die Blutsenkung kann also schwanken und ein Indikator für solche Vorgänge sein. Unter diesem Gesichtspunkt bekommt die Beachtung der Blutsenkung erhöhte diagnostische Bedeutung.

Das *rote Blutbild* zeigt in den Anfangsstadien schon in der praktischen Phase häufig einen Anstieg von Hämoglobin und Erythrocyten bis auf hochnormale und sogar erhöhte Werte. Dabei macht sich neben der schon erwähnten Verringerung der zirkulierenden Blutmenge auch die Eindickung des Blutes infolge der bestehenden Störung des Wasserhaushalts mit Abstromen des Wassers aus der Blutbahn in die Gewebe geltend. Mit dem Abklingen des Ikterus und dem Ausgleich des

Wasserhaushalts normalisieren sich auch die Veränderungen des Hämoglobins und der Erythrocyten, ja, es kann im weiteren Verlauf der Erkrankung sogar zu leicht anämischen Veränderungen kommen, die sich aber in der Rekonvaleszenz rasch wieder zurückbilden. Der Durchmesser der Erythrocyten ist nicht immer, aber häufig erhöht (Dudzus, Meythaler). Nach Ludin ist die Makrocytose nicht durch eine Volumenzunahme, sondern eine Abflachung der Erythrocyten bedingt, er spricht von Makroplanocyten oder Diskocyten. Jedoch kommt nach ihm der Bestimmung des Erythrocytendurchmessers diagnostische und prognostische Bedeutung zu.

Die Zahl der Leukocyten kann sich ganz verschieden verhalten. Es kommen auch hier wie bei der Blutsenkung im Verlauf der Hepatitis Schwankungen vor. Man geht wohl nicht fehl, auch diese Schwankungen der Leukocytenzahlen auf die wechselnde Bedeutung entzündlicher Momente bei dem Krankheitsbild zurückzuführen und entsprechend zu deuten. Bei der Virushepatitis können im Frühstadium normale Zahlen gefunden werden, aber auch Leukocytosen bis 18 000, ja 18 000 vorkommen. Im weiteren Verlauf kann es zu Leukopenie kommen. Man findet in den ersten 2 Wochen des ikterischen Stadiums vielleicht Werte um 3000 bis 4000 Leukocyten, ja gelegentlich auch beträchtliche Erniedrigungen bis zu 1500 Zellen. Das Verhalten der Leukocyten kann aber nicht diagnostisch bewertet werden, wie es Holler angibt, der beim katarrhalischen Ikterus eine normale Leukocytenzahl fordert, bei der epidemischen Hepatitis eine Leukopenie. Wenn man viele Fälle von Hepatitis verschiedener Genese gesehen hat, dann muß man sagen, daß die Leukocytenzahl kein zuverlässiges diagnostisches Kriterium abgibt. Es kommt zweifellos in erster Linie darauf an, wie ausgedehnt die entzündlichen Veränderungen in der Leber sind, und nicht, welcher Ätiologie sie sind. Es kann auch im weiteren Verlauf, speziell beim Auftreten eines Rezidivs noch einmal aus der Leukopenie heraus eine Leukocytose auftreten. Ich erinnere mich an nicht wenige Fälle, in denen man auf Grund der ansteigenden Leukocytose an eine komplizierende Cholangitis denken mußte, speziell wenn auch noch Fieber und eine Beschleunigung der Blutsenkung auftrat, wo sich aber an Hand der übrigen negativen Befunde herausstellte, daß es sich doch um einen neuen entzündlichen Schub der Hepatitis gehandelt hatte.

4. Differentialdiagnose

Viel Aufmerksamkeit ist auch dem Differentialblutbild in dem Bemühen zugewendet worden, eine diagnostische Klärung der Ätiologie zu erreichen. In dieser Beziehung wird von manchen Autoren dem Auftreten einer Monocytose für die Diagnose einer Virushepatitis erhöhte Bedeutung zugewiesen. Nach Holler soll, im Gegensatz dazu beim Ikterus catarrhalis, eine Lymphocytose bestehen. Cutzeit sah initiale Monocytosen, die aber rasch zurückgingen und einer Lymphocytose und gelegentlicher Eosinophilie Platz machten. Ich kann an Hand von zahlreichen Beobachtungen den diagnostischen Wert auch vorübergehender Art nicht anerkennen. Nach Siede handelt es sich im praktischen Stadium der epidemischen Hepatitis vielfach um absolute Neutrophilie mit zum Teil erheblicher Linksverschiebung, mit beträchtlicher Vermehrung der stabkernigen und jugendlichen Granulocyten, sogar vereinzelt Myelocyten. Entsprechend findet sich in diesem Stadium gelegentlich

relative Lymphopenie Im ikterischen Stadium entwickelt sich unter Rückgang der Granulocyten eine relative und absolute Lymphocytose, wobei es nach Siede zu einem für die epidemische Hepatitis weitgehend charakteristischen Reizzustand des lymphatischen Systems kommt Dabei kommt es zu einer plasmazellulären Metamorphose, die er im Vergleich setzt mit den Formen beim Pfeifferschen Drusen

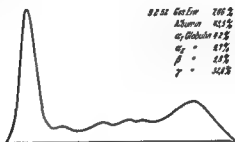


Abb 14 Akute Hepatitis

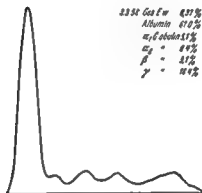


Abb 15 Dersell e Fall 4 Wochen später

fieber Auch bei Roteln Viruspneumonie und Virusgrippe fand er gleichartige Veränderungen des Differentialblutbildes die er auf den Viruscharakter dieser Krankheitsgruppe bezieht und als lymphocytaire Reaktion deutet

Nach Whitesell und Snell sollen bei der Hepatitis eine Thrombopenie und gleichzeitig eine Herabsetzung der Kapillarresistenz auftreten Eine Nachprüfung an meiner Klinik hat dies für die unkomplizierten Fälle nicht bestätigt Allerdings kann es bei langdauernden Fällen mit schwerem Ikterus zumal wenn dystrophische Prozesse mitspielen auch zur Verminderung der Kapillarresistenz kommen Überzeu

gende Befunde von beträchtlicher Thrombopenie habe ich nicht beobachten können

Im *Bluteiweißbild* kommen in leichten Fällen jegliche Veränderungen ausbleiben. Speziell wird der absolute Gehalt des Gesamteiweißes kaum Änderungen aufweisen, wenn nicht gleichzeitig Ernährungsstörungen oder Vitaminmangel vorliegen. Dagegen kann bei schweren akuten Schädigungen, auch bei langer Dauer, der Gesamteiweißgehalt beträchtlich absinken. Ein solches Verhalten muß in diesen Fällen prognostisch ungünstig beurteilt werden. Dagegen zeigen sich auch bei Erhaltensein des Gesamteiweißgehaltes bei der akuten Hepatitis Verschiebungen des Bluteiweißbildes mit Absinken der Albumine und Anstieg der Globuline. Nach *Zollner, Eymmer und Scheid* kommt es bei der akuten Hepatitis zu einer Vermehrung von β -Globulin bei Verminderung der α -Globuline, im späteren Verlauf machen diese einer γ -Globulinvermehrung Platz. In Abb 14 findet sich ein papierelektrophoretischer Befund bei einer mittelschweren Hepatitis, der diese Veränderungen illustriert. Daß dies jedoch durchaus reversible Veränderungen sind, geht aus einem Wiederholungsbefund bei demselben Fall nach einigen Wochen im Abklingen der Hepatitis hervor (Abb 15). Anders wird die Beurteilung, wenn dieses Bluteiweißbild sich nicht mehr der Norm nähert, sondern vielmehr bestehenbleibt oder sich sogar verstärkt. Wie *Stroebe* mit Recht hervorgehoben hat, ist in solchen Fällen der Verdacht berechtigt, daß der Prozeß fortschreitet und ins chronische Gebiet übertritt, sogar in die Cirrhose überzugehen droht.

Die Diagnose einer akuten Hepatitis ist auch für den Praktiker nicht schwer, wenn es sich um Fälle handelt, die im Rahmen einer Epidemie auftreten. Die diagnostische Schwierigkeit fängt aber schon dann an, wenn es sich um einen sporadischen Fall handelt und keine Contagiosität oder eine Spritzeninfekt oder dergleichen in Betracht kommt. Lassen sich die typischen Prodrome der verschiedenen Art nachweisen, so ist schon viel geholfen, denn sie sichern so gut wie in jedem Falle die Diagnose. Findet sich dann noch eine Milzschwellung, so ist die Diagnose so gut wie gesichert. Differentialdiagnostisch können eine Lebercirrhose mit akutem hepatitischem Schub, ein Verschlukterus oder bei älteren Menschen ein Tumor in Betracht kommen. Die biliaire Cirrhose muß sich nicht immer in Schmerzen nach einem Cholelithiasisanfall äußern oder mit entzündlichen Veränderungen und Beschwerdesymptomen in der Anamnese einhergehen. Umgekehrt kommen ja auch bei der Hepatitis Schmerzattacken vor, die durchaus einen Verschuß der Gallenwege vortauschen. Auch cholangitische Prozesse können ohne Schmerzen, nur mit Fieberschüben, wie im Prodromalstadium der Hepatitis einhergehen und in ein ikterisch-hepatitisches Stadium münden. Die Differentialdiagnose zwischen Tumor und akuter Hepatitis kann bei älteren Menschen erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Da im Zuge der Durchseuchung der Bevölkerung in Deutschland mit Hepatitis seit dem 2. Weltkrieg gerade die älteren Altersklassen befallen sind, ist es nichts Ausgefallenes, daß wir selbst 70—80jährige mit einer akuten Hepatitis erkranken sehen, also in dem Alter, in dem früher das Karzinom die größte diagnostische Wahrscheinlichkeit zu haben schien. Bei diesen diagnostischen Schwierigkeiten, die hier geschildert wurden, kann es für den Praktiker unmöglich sein, an Hand des klinischen Befundes, selbst unter Berücksichtigung aller Einzelheiten, zu einer Klärung zu kommen. Welche anderen Möglichkeiten bestehen nun noch?

Die *Leberfunktionsprüfungen* und die *Serumlabilitätsproben* fallen bei jeder diffusen Leberschädigung durch eine Hepatitis schon mäßig erheblichen Grades positiv aus. Von den Labilitätsproben ist bekannt, daß im frühen Stadium schon die *Cephalin Cholesterin Flockungsprobe* zuerst positiv ausfällt, dann folgen die *Thymoltrubung* und die *Kadmumprobe*. Die *Takata* und die *Gros'sche Probe* können in diesen Frühstadien noch negativ ausfallen, im weiteren Verlauf werden sie aber zunehmend positiv. Man kann sagen, daß in einem ausgeprägten Fall von diffuser Hepatitis alle Funktionsprüfungen einen pathologischen Ausfall zeigen. Ist aber das der Fall, so spricht das doch sehr für die Wahrscheinlichkeit, daß eine diffuse Parenchymschädigung, also im Sinne einer akuten Hepatitis vorliegt. Bei einem Verschlusßikterus, zumal im ersten Beginn, wird man nicht den positiven Ausfall der Labilitätsproben finden. Eine weitere diagnostische Hilfe ist die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Verein mit den Labilitätsproben. Findet man die alkalische Phosphatase normal oder erniedrigt bei einer stark positiven Thymoltrubung, so spricht das mit Sicherheit für das Vorliegen einer Hepatitis. Die Differentialdiagnose gegenüber einer Cirrhose mit akutem hepatitischem Schub kann an Hand der Labilitätsproben ziemlich schwierig werden, denn das Bild wird dem einer akuten Hepatitis so gut wie gleichen, wenn es sich um eine diffuse Ausdehnung handelt. Ausschlaggebend ist der weitere Verlauf. Bei einem Tumorfall der Leber wird der Ausfall der Funktionsprüfungen dissoziiert sein, d. h. es kann die eine oder andere Probe wohl positiv ausfallen, aber wieder andere negativ bleiben, was gegen ein diffuses Befallensein des Leberparenchyms spricht. Beim Vorliegen von Metastasen in der Leber ist auffallend häufig ein pathologischer Ausfall der Bromsulfoalembelastung zu beobachten (*Beckmann und Brugel*). Allerdings muß schon hier hervorgehoben werden, was wir im folgenden besprechen werden, daß bei leichten Fällen und auch im Abklingen bei einigermaßen schweren Zuständen nach den laparoskopischen Beobachtungen nicht immer diffuse Leberschädigungen vorliegen, sondern nur partielle hepatitische Veränderungen. Dies erklärt, warum auch bei manifest klinischen Befunden die Leberfunktionsprüfungen versagen können. Es kann zu Dissoziationen kommen, bei denen eine Funktionsprüfung völlig negativ, die andere aber deutlich positiv ausfällt. In dieser Richtung ist die modifizierte Galaktoseprüfung nach *Strehler* wohl am verlässlichsten. In manchen Fällen ist die Bromsulfoalembelastung und die Hippursäureprobe geeignet, während *Takata*, *Gros'sche Probe* und auch die übrigen Labilitätsproben versagen können. Liegt aber ein derartiges Funktionsspektrum vor, dann ist es mit der differentialdiagnostischen Bewertung schlecht bestellt, dann müssen schon die übrigen klinischen Gesichtspunkte in den Vordergrund treten.

Laparoskopie. Die makroskopische Betrachtung der Leber zeigt ein für die akute Hepatitis ganz charakteristisches Bild, das mit einem Schlag die Differentialdiagnose gegenüber andersartigen Leberleiden wie Cirrhose, Verschlusßikterus oder Tumor klar. Auch bezeichnet diese Form im Anfangsstadium der akuten Hepatitis als große rote Leber. Die Leber ist vergrößert und geschwollen, mit abgestumpftem Rand, mit völlig glatter Oberfläche und rotlichbrauner Farbe. Gelegentlich ist schon früh eine milchige Trübung der Leberkapsel vorhanden, so daß die rote Farbe nicht so intensiv durchscheint, auch kommt fleckweise Rotung infolge entzündeter

Partien im Serosaüberzug vor. Die Gallenblase ist in diesem Stadium schlaff, wenig gefüllt und leer. Im allgemeinen ist die Beschaffenheit der einzelnen Leberlappen gleichmäßig, aber es kommen immer wieder und zwar nicht allzu selten Fälle vor, bei denen nur ein Lappen entzündliche Schwellung aufweist, der andere aber gar nicht oder nur in geringem Grade. Diese Fälle können gerade differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen und nur an Hand des laparoskopischen Befundes geklärt werden. Die Abb. 16 zeigt das makroskopische Bild einer akuten Hepatitis am 10. Tag des ikterischen Stadiums. Auf die histologischen Befunde soll später zusammenhängend eingegangen werden.

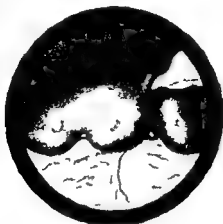


Abb. 16 Akute Hepatitis

5. Komplikationen

a) Die akute und chronische Leberatrophie

Man hat früher die akute und chronische Leberatrophie als ein Krankheitsbild sui generis geführt und sogar ein epidemisches Auftreten angenommen. So hat Bergstrand 1927 in Schweden eine Epidemie von 97 Fällen beobachtet, und bis in die letzten Jahre hat man die akute Leberatrophie von der Hepatitis abgegrenzt (*Lepenne*). Dies ist nach unseren neueren Kenntnissen, speziell den pathologisch-anatomischen Befunden, nicht mehr möglich. Wir müssen vielmehr das Syndrom der Leberatrophie als Ausdruck des schweren Befallenseins des Leberparenchyms auf entzündlich-degenerativer Grundlage kurz als Komplikation werten. Gewiß ist die Leberatrophie nicht auf die Hepatitis allein beschränkt. Wir kennen die Leberatrophie bei der Cirrhose, wobei auf das gehäufte Vorkommen als Todesursache in neuester Zeit vor allem von Bochim hingewiesen wurde, auch bei der Metastasenleber, bei Cholangitis usw. Grundsätzlich in den Fällen, in denen das Leberparenchym schwer geschädigt wurde. Bei jeder, auch der leichtesten Hepatitis, kommt es zum Zelluntergang. Bleibt dieser Bezirk klein, so kann er sich wieder reparieren, obwohl er in nuce schon den leichtesten Grad einer Leberatrophie dar-

stellt, der sich nur infolge seines beschränkten Umfangs nicht in klinische Symptome umsetzt. Wird aber der Bezirk ausgedehnter und erreicht er einen bestimmten Grad der Funktionsschwächung des Organs, so kommt es zum schweren Vergiftungsbild des Körpers zur Hepatargie wie v. Bergmann diesen Leberzusammenbruch bezeichnet hat, also zu dem, was man akute Leberatrophie heißt. Ein solcher schwerer Versagungszustand kann bei toxischen Hepatitiden nach längerem Verlauf sich schleichend ausbilden, so daß wir im ersten Falle von einer akuten Leberatrophie, im zweiten Fall von einer subakuten sprechen. Endlich gibt es Fälle, die sich über Wochen, ja Monate hinziehen, die wir zu den chronischen Formen zählen. Immerhin ist diese Chronizität begrenzt, denn entweder führt der atrophische Prozeß zu einer Reparation oder zum Tode, denn es kann für den Gesamtkörper nicht gleichgültig sein, wie lange die Überschwemmung mit toxischen Substanzen anhält. Solche chronisch verlaufenden und dann letal endenden Formen sehen wir allerdings mehr bei den Cirrhosen und Tumorfällen als bei den akuten Hepatitiden. Das klinische Bild der Leberatrophie mit seiner Giftwirkung auf den Gesamtkörper, wobei es als schwerstem Grad zum Coma hepaticum kommt, entspricht der Uramie bei den Nierenerkrankungen, wobei allerdings zu unterscheiden ist, daß nur bestimmte Nierenerkrankungen zur Uramie führen, aber bei allen Lebererkrankungen, wenn diese zu diffusem Parenchymuntergang führen, die akute Leberatrophie aufreten kann.

Klinisch macht sich der Eintritt einer Leberatrophie im Verlauf einer Hepatitis in einer Verstärkung der hepatotoxischen Beschwerden geltend, wobei die Leber kleiner wird und im Auftreten psychisch-nervöser Symptome. Es muß dabei aber keineswegs zu einer Verstärkung des Ikterus kommen, es gibt sogar anikterische Formen, die das ausgebildete Symptomenbild einer akuten Leberatrophie aufweisen können. Allerdings ist es nicht selten, daß sich auch äußerlich eine Vertiefung der ikterischen Verfärbung der Haut kenntlich macht, aber dies ist nicht das Ausschlaggebende. Hat der Hepatitis-Kranke schon eine symptomfreie Periode hinter sich, so können die Beschwerden des Anfangsstadiums wiederkehren, also Übelkeit, vermehrtes Schwächegefühl, auch dumpfes Druckgefühl im rechten Oberbauch, überhaupt allgemein ein verstärktes Krankheitsgefühl, sich wieder einstellen. Im Verein damit kommt es zu Appetitlosigkeit, Widerwillen gegen Fett und Fleisch, manchmal auch Blähungsneigung und Aufgetriebensein des Leibes, ja Obstipationsneigung. Bei anderen Fällen, bei denen die Beschwerden noch nicht abgeklungen waren, verstärken sie sich zusehends, wobei nur die Intensität zunimmt, aber nicht die Art der Beschwerden. Genaue Beachtung erheischen die Initialsymptome auf nervösem Gebiet. Manchmal sind die Kranken nur leicht erregt, es fällt eine gewisse Nervosität gegenüber ihrem früheren Verhalten auf. Sie klagen über unruhigen Schlaf und Kopfschmerzen, sie können sich nicht ruhig verhalten, wälzen sich von einer Seite auf die andere. Die Kranken, die bis jetzt ruhig im Bett gelegen haben, können nun ihre Beine und Arme keine Minute ruhig halten. Dieser Erregungszustand leichter Art ist als Symptom ganz charakteristisch und muß den aufmerksamen Beobachter sofort daran denken lassen, daß Gefahr droht. Aus diesem Anfangsstadium kann es dann vielfach überraschend schnell zu schweren Erregungszuständen kommen, bis zu schwersten Delirien mit epileptischen Krämpfen.

und selbst psychotischen Zuständen, die psychiatrischer Aufsicht bedürfen. Die Sehnenreflexe sind dabei gesteigert, gelegentlich findet sich auch ein Fußklonus und ein positiver Babinski. Meist dauert der Erregungszustand nicht lang, sondern geht in das komatöse Stadium über. Die Perioden von Erregungszuständen werden immer kürzer, es stellt sich eine sich immer verstärkende Apathie ein, die Kranken werden kraftlos und zunehmend schlafig. Sie sind kaum noch auf Anruf zu Antworten zu bewegen, und schließlich verfallen sie in tiefe Bewußtlosigkeit und damit in das Endstadium der Lebervergiftung, das *Coma hepaticum*. Während zu nächst noch die Lichtreaktion erhalten war, die Pupillen nur erweitert waren, sind jetzt auch die Pupillenreaktionen erloschen. Da dieses Stadium des Coma prognostisch ungemein ungünstig ist, ist es so wichtig, im richtigen Moment die Anfangserscheinungen festzustellen, um das Hinübergleiten in das hoffnungslose, schwere Stadium zu vermeiden. Die Intoxikationserscheinungen machen sich auch früh in dem Auftreten des charakteristischen süßlichen Lebergeruchs in der Ausatemungsluft, des *Foetor hepaticus*, bemerkbar, der mit Fortschreiten des Zustands sich immer intensiver bemerkbar macht. Man führt ihn auf Zerfallstoffe des Lebergewebes zurück. Davidson glaubt, daß in schweren Fällen neben dem typischen Lebergeruch noch eine eigentümliche Geruchsnote hinzukommt, die er auf den Gehalt der Atemluft an Methyläthan zurückführt. Diese feineren Geruchsqualitäten sind für die Mehrzahl der Untersucher nicht unterscheidbar, aber der leicht damit zu verwechselnde Geruch der Atemluft an Methionin bei oraler wie parenteraler Zufuhr kann vom Lebergeruch unterschieden werden. Ein wichtiges Merkmal ist auch das Verhalten der Leber. Die vorher vergrößerte Leber verkleinert sich, und der Leberrand wird schlaffer und weicher. Die Verkleinerung kann zuweilen so rasch erfolgen, daß die Leber unter dem Rippenbogen verschwindet und nicht mehr getastet werden kann. Ausschlaggebend ist, daß die Abnahme der Lebergroße, die beim normalen Verlauf ja ein günstiges Zeichen darstellt, in schroffem Gegensatz zu dem allgemeinen Krankheitszustand erfolgt. In dieser Hinsicht ist ein solches Verhalten immer prognostisch ungünstig zu werten. Umgekehrt ist mit dem Wiedererscheinen der verkleinerten Leber zu ihrer früheren Größe der diagnostische Hinweis berechtigt, daß der gefährliche atrophische Zustand beseitigt ist. Vielfach stellt sich auch mit der Verkleinerung der Leber ein stärkerer Meteorismus ein, ja, es kann auch zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Ascitesbildung kommen, die auch reversibel ist. Häufig ist auch die Milzvergrößerung stärker als vorher, und die Milz kann erst jetzt palpabel werden. Es gibt aber auch eine Leberatrophie, ohne daß eine Milzvergrößerung nachweisbar wird.

Die Stühle werden, wenn sie schon gefärbt waren, meist in diesem Stadium wieder acholisch. Die Blasengalle kann bei der Duodenalsondierung verschieden gefärbt sein. Kalk fand eine trübe Beschaffenheit des abfließenden Duodenalsaftes. Ich habe vielfach ein Sistieren des Gallenflusses gefunden. In Bezug auf den Gehalt des Urins an Bilirubin und Urobilinokörpern lassen sich keine Regeln aufstellen. Bei hohen Bilirubinwerten im Urin kann eine grüne Aldehydreaktion auftreten, die früher als *signum mali ominis* aufgefaßt wurde, aber nur durch den hohen Bilirubingehalt vergetauscht ist (Eppinger, Hoesch). Es kann dabei zu Reizerscheinungen von seiten der Niere kommen mit Albuminurie und Auftreten von hyalinen

und granulierten Zylindern die infolge der ikterischen Verfärbung als Coma zylinder bezeichnet werden. Allerdings kann das hepatische Coma sich auch mit dem hepatorenenalen kombinieren bzw. in dieses übergehen wie später erörtert wird.

Am Kreislauf macht sich gegenüber der bei der unkomplizierten Hepatitis üblichen Bradykardie eine Tachykardie bemerkbar die zu beachten diagnostisch wichtig ist. Nach Tillgren ist die Grenzzahl von 80 Schlägen in der Minute ausschlaggebend. Bei seinen malignen Fällen fand er stets diese Grenzzahl überschreitende Pulszahlen. Auch am Herzen können sich die toxischen Stoffwechselprodukte bei der Leberatrophie wie bei der unkomplizierten Hepatitis in mehr oder weniger ausgedehnten Erscheinungen der Myokardose äußern. Nach Hegglin findet man auch bei schweren Fällen und im hepatischen Coma eine energetisch dynamische Herzinsuffizienz: er spricht von hepatokardialen Syndrom.

Bei schweren Fällen von Leberatrophie kommt es nicht selten zu einer ausgedehnten hamorrhagischen Diathese. Die Kranken zeigen Petechien z. B. an den Beinen oder auf der Brusthaut. Es kommt zu Zahnfleischblutungen, auch Nasenbluten und anderen Schleimhautblutungen. Gelegentlich aber keineswegs regelmäßig treten profuse Blutungen ein. Die hamorrhagische Diathese hängt sowohl mit einem Defizit an Vitamin K zusammen, sicherlich aber kommen auch toxische Schädigungen der Gefäßwand hinzu. Nach den Beobachtungen meiner Klinik kommt es nicht immer zu einer Thrombopenie und Herabsetzung der kapillaren Resistenz wie es Whitesell und Snell behauptet haben. Offenbar sind die Faktoren die im Einzelfall für die Blutungsneigung verantwortlich zu machen sind, durchaus verschieden. Im Gefolge der Blutungen kann es zu sekundären Anämien kommen, auch wird eine länger dauernde Leberatrophie auch ohne beträchtliche Blutverluste rein toxisch auf das Knochenmark wirken können. Entsprechend der entzündlich-toxischen Reaktion in der Leber kommt es meist zu Leukocytosen mit relativer Lymphopenie.

Fieber gehört nicht zum typischen Bild der Leberatrophie, jedoch kann es im Endstadium offenbar toxisch ausgelöst zu hohen Fieberzacken kommen. Hautjucken ist nicht stärker als bei jeder Hepatitis zu beobachten, auch allergische Exantheme gehören nicht zum eigentlichen Bild der akuten oder chronischen Leberatrophie.

Laboratoriumsuntersuchungen. Bei dem schweren Zusammenbruch der meisten lebenswichtigen Funktionen der Leber ist es verständlich, daß die meisten der gebräuchlichen Leberproben maximale Ausschläge geben. So fallen die Labilitätsproben ausnahmslos stark positiv aus, auch Belastungsproben wie Galaktose, Hippursäure, Bromsulfalein usw., wenn sie in diesem Stadium noch durchführbar sind, zeigen maximale Ergebnisse an. Der Prothrombengehalt des Serums ist vermindert und worauf Burger nachdrücklich aufmerksam macht, das Verhältnis des freien Cholesterins zu dem Cholesterinester verändert sich und führt zu einem Estersturz. Es sind so gut wie alle Stoffwechselgebiete der Leber befallen. Im hepatischen Coma drohen die Funktionen vollends zu erliegen. Es hat sich neuerdings gezeigt, daß die Brenztraubensäure gelegentlich einen Anhalt für die Schwere des Zustandes gibt, aber ihre Bestimmung ist so schwierig, daß sie für den Praktiker nicht in Frage kommt. Wenn wir fragen, was der Praktiker mit diesen Laboratoriumsunter-

suchungen anfangen kann, dann müssen wir gestehen, daß sie kaum über das hinausgehen, was schon der klinische Befund zur Genüge aussagt. Das schon oben geschilderte Verhalten des Kranken, vor allem auch der hepatische Foetor, sagt mehr aus als alle Funktionsproben. Man kann höchstens einwenden, daß man im weiteren Verlauf graduelle Anhaltspunkte, vor allem im Hinblick auf die Therapie, gewinnen will. Dann genügen aber meist einige wenige Proben, wie das Ester verhältnis, die Anthoproteinreaktion oder eine Labilitätsprobe. Eine charakteristische Verschiebung des Bluterweißbildes gehört nicht zu dem Bild der Leber atrophie, auch da kommt es nur zur Vertiefung des Bildes der schweren Hepatitis.

Die Ursachen des Überganges in die akute Leberatrophie sind mannigfacher Art. Wie schon oben erwähnt wurde, kann jede Hepatitis, auch leichter Art, plötzlich in das schwere atrophische Stadium fortschreiten. Das kann aber auch bei einer anikterisch verlaufenden Hepatitis der Fall sein. Bei den toxischen Formen der Hepatitis ist wohl auch der Grad und die Schwere der Intoxikation ausschlaggebend. Bei den Virushepatitiden sind die Epidemien mit besonderem malignen Verlauf bekannt, denn die Malignität einer Epidemie äußert sich ja in dem häufigen Übergang in die akute Leberatrophie. So ist eine solche maligne Epidemie mit einer Mortalität von 20% im Jahre 1947 in Basel beobachtet worden (Th. Müller, Werthe mann) und in den Jahren 1944/45 in Dänemark eine Epidemie mit einer Mortalität von 38%, wobei vor allem Frauen im Klimakterium befallen wurden (Bjorneboe, Jersild, Lundbaeck, Thaysen und Rysing). Auch die von Bergstrand 1927 in Schweden beobachtete Epidemie mit hoher Mortalität ist keine Epidemie von selbständiger Leberatrophie gewesen, sondern eine Epidemie einer Virushepatitis mit auffallend häufigem Übergang in ein atrophisches Stadium. Man hat Ernährungsmomente für das Eintreten der Malignität beschuldigt, ausgehend von den experimentellen Beobachtungen von Himsuorth, der durch Eiweißmangel bei den Ratten Lebernekrosen erzeugt hatte. Aber dies hat sich nicht bestätigt. So haben nach Th. Müller bestimmt bei der Basler Epidemie Ernährungsmomente keine Rolle gespielt. In dem Sinne spricht auch, daß wir in Deutschland während der Hungerjahre keine auffällige Häufung von Leberatrophie beobachten konnten. Auch Brass der in den Jahren 1946—1948 in Frankfurt eine Zunahme an Leberatrophie feststellte, ist der Ansicht, daß nicht die Ernährungsverhältnisse dafür verantwortlich zu machen sind, sondern der prozentuell stärkere Hepatitisbefall bei älteren Menschen. Auffallend ist bei der Epidemie in Dänemark das Befallensein der Frauen im Klimakterium, was daran denken läßt, daß dem hormonellen Ausfall eine Bedeutung zukommt. Bei einer neueren Epidemie im Jahre 1952 in Indien beobachteten Wali und Arora bei Frauen eine Mortalität von 42,2%. Dabei war auffällig, daß 80% der Frauen schwanger waren und auch 2 Frauen starben, die amenorrhöisch waren, so daß die Autoren auch bei diesen Fällen die Bedeutung der Sexualhormone hervorheben.

Abgesehen von diesen Momenten können andere interkurrente Schädigungen einen Übergang in das atrophische Stadium verursachen, die auch für das Auftreten von Rezidiven verantwortlich gemacht werden. So können interkurrente Infekte der verschiedensten Art, speziell auch Anginen, Ursache der Verschlechterung sein. Es wird davor gewarnt, Tonsillektomien vor Ablauf des akuten Stadiums ausführen

zu lassen wegen der Gefahr des Auftretens einer akuten Atrophie (Frey). Dann sind es auch die lebertoxisch wirkenden Substanzen wie z. B. der Alkohol oder Medikamente (Atophan, Barbiturate, Chloroform usw.) die eine leichte Hepatitis in das gefährvolle Stadium überführen können. In sehr vielen Fällen läßt sich aber keine spezielle Ursache ausfindig machen. Man muß dann annehmen, daß der Prozeß spontan zum Fortschreiten kommt und immer mehr Bezirke des Leberparenchyms zum Untergang bringt, so daß das übrigbleibende Parenchym nicht mehr die lebenswichtigen Funktionen bestreiten kann.

Wodurch letzten Endes der schwere Vergiftungszustand des gesamten Körpers vor allem des Nervensystems, aber auch des Herzens und des Kreislaufs, ja aller



Abb. 17 Zustand nach Leberatrophie. Beide Leberlappen sind geschrumpft und vergrößert. Als Rest der durchgemachten Atrophie am rechten Lappen eine langgezogene weißgraue Streifenbildung.

übrigen Organe verursacht wird, ist noch nicht bekannt. Zweifellos ist die Funktion der Leber zur Entgiftung schwer gestört. Nach Ottel sollen beim Leberzerfall direkt aus dem Lebergewebe toxisch wirkende Stoffe entstehen, die Natur dieser Stoffe ist jedoch bis jetzt nicht endgültig festgestellt. Man geht wohl nicht fehl bei der überragenden Bedeutung der Leber für den Fermenthaushalt auch hier ein schneidende Störung anzunehmen. Es hat nicht an Deutungsversuchen aller Art in dieser Richtung gefehlt, aber jedenfalls sind diese nicht über das Stadium der Theorien hinausgewichen. Wir müssen bekennen, daß wir den genauen Mechanismus dieser Intoxikation noch nicht übersehen.

Die histologischen Befunde bei der Leberatrophie haben unsere früheren Kenntnisse über dieses Stadium erweitert. Immerhin waren natürlich die pathologisch-anatomischen Befunde schon von jeher ausgedehnt, da die Leberatrophie ja die Komplikation der akuten Hepatitis darstellt, die zum Exitus führt, während die Beobachtungen bei der akuten unkomplizierten Hepatitis zu den höchsten Seltenheiten rechneten. Heute wissen wir an Hand der histologischen Befunde, daß auch schon die unkomplizierte Hepatitis in nuce den Beginn der Atrophie in sich trägt.

weil immer dabei Zelluntergang zu beobachten ist, der jederzeit auch größere Ausmaße annehmen kann. Aus diesem Grund sind auch die oben erwähnten Begriffe der akuten und subakuten Leberatrophie überholt und lassen sich klinisch ebenso wenig wie der chronische Zustand identifizieren. Im akuten Stadium kann man im Laparoskop demnach makroskopisch keinen anderen Befund feststellen, als er auch bei der akuten Hepatitis gesehen wird, nämlich ein vergrößertes und geschwollenes Organ mit zunächst noch glatter Oberfläche und rotlichbrauner Verfärbung. Nach einigen Wochen kann man aber jetzt eingesunkene Partien, auch Einziehungen, beobachten, die den zugrunde gegangenen Leberabschnitten entsprechen. Kalk spricht in diesen Fällen von „Trichterleber“, ein Zustandsbild, bei dem inmitten



Abb 18 Kartoffel Leber

von Partien, die histologisch noch die Erscheinungen schwerster Entzündung zeigen, Inseln oder ganz große Partien der Leberoberfläche trichterförmig eingesunken sind und eine hellbraunliche Verfärbung aufweisen. Histologisch erweisen sich diese Partien als aus Granulationsgewebe bestehend. Im weiteren Verlauf entstehen aus diesem Granulationsgewebe tief einschneidende Narbenzüge, zwischen diesen gehen die Entzündungserscheinungen zurück, und im Endstadium entwickelt sich dann ein Narbenstadium, das von Kalk als Kartoffelleber bezeichnet wurde.

Die Abb 17 gibt das laparoskopische Bild eines Falles wieder, der eben einen schweren Zustand von Leberatrophie überstanden hat. Es finden sich noch immer beide Leberlappen deutlich vergrößert und geschwollen. Der linke Leberlappen zeigt eine mehr rotliche, der rechte Leberlappen eine weißlichbräunliche Farbe. Als einziger Rest des durchgemachten Zustandes findet sich am rechten Leberlappen eine langgezogene, weißgraue Streifenbildung. Histologisch zeigten sich um die Zentralvenen und Sublobularvenen Ausfälle von Leberparenchym mit Bildung eines jungen Narbengewebes. Der übrige Befund entsprach dem einer noch mäßig fortschreitenden subchronischen Hepatitis.

Die Abb 18 zeigt dann das fortgeschrittene Stadium des Hepar lobatum oder

der Kartoffelleber. Es handelte sich um eine protrahiert verlaufende akute Hepatitis mit Beginn vor 11 Monaten. Man sieht, daß die Leber keineswegs gleichmäßig vergrößert ist, was auch dem klinischen Befund entsprach. Die Veränderung bezieht sich auf die vorderen Abschnitte des rechten Leberlappens, die tiefe Einkerbungen aufweisen. Aber auch der linke Leberlappen zeigt eine knollenartige große Vorwölbung mit marmorierter Oberfläche. Hinter der sich eine tiefe Einziehung findet. Die in der Tiefe liegenden Teile des linken wie rechten Leberlappens haben eine eingedellte Oberfläche, aus der aber immer wieder einzelne hellrothliche Knoten und Höcker hervortreten. Im histologischen Präparat ist die normale Lappchenstruktur schon mehr oder weniger stark verwischt, zum Teil ist schon eine ausgesprochene Pseudoacinusbildung erfolgt. Meist ist die Abgrenzung zwischen dem Leberparenchym und den Bindegewebswucherungen ziemlich scharf. Die Leberzellen sind auffallend groß, zum Teil hydropisch geschwollen, im ganzen ziemlich glykogenreich. Fleckweise finden sich im Leberparenchym kleine Herde mit rundzelligen Infiltraten und proliferierendem Bindegewebe an Stellen kleinerer Defekte von Leberparenchym. Es handelt sich hier auch schon um chronische Veränderungen, die in Schüben abgelaufen waren.

Auf die Bedeutung der Ausheilungszustände der Leberatrophie wird noch im Abschnitt Chronische Hepatitis einzugehen sein.

b) Das hepatorenale Syndrom

Eine weitere Komplikation im Verlauf der Hepatitis ist das hepatorenale Syndrom. Auch dabei gilt, was bei der Leberatrophie schon gesagt wurde: das hepatorenale Syndrom ist nicht etwa auf die akute Hepatitis beschränkt, sondern kann sich auch als Komplikation bei jeder anderen schweren Lebererkrankung hinzugesellen, speziell auch bei Operationen an den Gallenwegen mit Beteiligung des Leberparenchyms. Der Begriff des hepatorenenalen Syndroms ist erstmals von *Von nonbruch* aufgestellt worden. Man versteht darunter eine funktionelle Mitbeteiligung der Niere bei schweren Parenchymschädigungen der Leber. Dabei muß keine organische Schädigung der Niere bestehen und es kann ein anatomisches Substrat fehlen. Es sind also Stoffwechselstörungen, bei denen neben toxischen hepatogenen Einflüssen auch an nervös-reflektorische Vorgänge gedacht wird. Wie die Beziehungen zwischen Leber und Niere sich im einzelnen abspielen, ist noch keineswegs geklärt. *Oetzel* hat in ausgedehnten experimentellen Untersuchungen auf verschiedenen Wegen nachgewiesen, wie durch Ausschaltung der portalen Leberdurchblutung und auch durch toxische Substanzen, die beim Leberzerfall entstehen, schwere Nierenveränderungen erzeugt werden können, aber diese organischen Schäden der Niere wie z. B. schwere Nephrosen oder auch Nekrosen der Niere treffen nicht das, was wir unter dem hepatorenenalen Syndrom verstehen. Als leichtester Zustand ist nach *Von nonbruch* eine Oligurie mit Hyposthenurie zu bezeichnen, der leicht ins volle Coma führen kann. Schon *Rokitansky* hatte vermutet, daß beim hepatischen Coma urämische Züge mitspielen. *Von nonbruch* konnte die verschiedenen Formen des Coma hepaticum nach dem Verhalten des Blutserums unterscheiden: 1. ein Mischbild mit negativem 2. ein Coma hepaticum mit normalem oder vermindertem Harnstoffgehalt des Blutes bei einem erhöhten Ammoniakgehalt (er

hoher Residual N) und 3 das hepatorenale Coma mit erhöhtem Harnstoffgehalt, aber auch erhöhtem Aminosäuregehalt. Klinisch ist verdächtig das Auftreten einer Oligurie mit niedrigerem spezifischem Gewicht, wenn man nicht die Blutwerte heranziehen kann. Jedenfalls ist ein hepatorenales Syndrom jedesmal ein gefährvoller Zustand.

6. Verlaufsformen der akuten Hepatitis

Schon der Verlauf einer unkomplizierten Hepatitis ist sehr wechselnd, seine Dauer hängt hauptsächlich davon ab, wie rasch sich das Leberparenchym wieder regeneriert. Bis zu einem gewissen Grad läßt sich die ungefähre Dauer aus dem Verhalten des Ikterus und des Bilirubinspiegels im Blute abschätzen. Nur relativ wenige Fälle, die einen außergewöhnlich leichten Verlauf nehmen, haben das Maximum des Bilirubinanstiegs schon in den ersten 2—3 Tagen nach Auftreten des Ikterus erreicht und blassen dann rasch wieder ab. Diese Fälle leichtester Art können dann schon nach 8—10 Tagen wieder ihren Ikterus verloren haben. Allerdings zeigt sich auch da schon, daß der Ikterus nicht das ausschlaggebende Symptom ist. Es erweist sich nicht selten an Hand der feineren Funktionsprüfungen wie auch des übrigen klinischen Bildes, daß solche Fälle sogar noch einige Wochen im wieder anikterischen Stadium mit einer verzögerten Reparation einhergehen. Also nicht jeder rasch vorübergehende Ikterus ist ein Zeichen eines raschen Ablaufs der Krankheit. In der Mehrzahl der Fälle dauert der Bilirubinanstieg im Blute nach dem ersten Erscheinen des Hautikterus bis zu einer Woche, bis wieder der Abfall einsetzt. Solche Fälle dauern bis zum Verschwinden des Ikterus etwa 4—6 Wochen, was im allgemeinen als mittlere Krankheitsdauer angesehen wird. Auch dabei kann nach Verschwinden des Ikterus noch nicht die völlige Reparation des Leberparenchyms eingetreten sein, was sich an dem Ausfall der verschiedenen Funktionsproben erweist, wenn auch manche Fälle bis zu dieser Zeit schon als geheilt angesehen werden können. Bei einer Reihe von Fällen kann sich aber der Ikterus sowie die übrigen klinischen Erscheinungen über geraume Zeit hinziehen und einen protrahierten Verlauf über 2—3 Monate und sogar noch länger aufweisen. Solche sich lange Zeit hinziehende Verläufe sind dann zweifellos als schwere Zustände aufzufassen, auch wenn sie keine manifesten Erscheinungen atrophischer Zustände oder eventuell Rezidive aufweisen, sie können jedoch auch nach so langem Verlauf restlos ausheilen, wenn auch die Rekonvaleszenz sich lange hinziehen wird. Es ist wichtig, sich dieser verschiedenen Verlaufsformen zu erinnern und nicht deshalb an der Diagnose Zweifel zu hegen. Es kommt immer wieder vor, daß der Patient sowohl wie der Arzt nervös werden und befürchten, es könne bei der langen Dauer des Ikterus nicht eine gewöhnliche Hepatitis vorliegen, die ja sonst so rasch wieder abklinge (!), sondern es müsse eine andere Lebererkrankung vorliegen. Meist liegt der Gedanke an einen Stauungsikterus oder eine maligne Geschwulst nahe. Nun kann bei einer so langen Ikterusdauer der Charakter der Hautfärbung sich ändern. Es kann der anfängliche Rubrikterus einen Stich ins Grünliche annehmen und zu einem Verdunkelungsikterus neigen. Aber an Hand der für eine Hepatitis typischen Funktionsbilder und schließlich, wenn immer noch Zweifel bestehen, mit einer Laparoskopie bzw. Leberpunktion läßt sich in solchen Fällen die sichere differential-

diagnostische Klärung erreichen was unten noch näher besprochen werden soll so daß ein operatives Vorgehen verhütet werden kann

Nach amerikanischen Autoren soll die hamatogene Hepatitis im allgemeinen schwerer verlaufen als die epidemische Hepatitis. Anscheinend trifft dies aber hauptsächlich auf Übertragungsfälle nach Bluttransfusion zu während z. B. Ratnoff und Mirick angeben daß bei Fällen in denen andere Übertragungsarten in Frage kamen der Verlauf der Hepatitis auch in der Schwere völlig mit dem einer epidemischen Hepatitis übereinstimmte. Bei uns in Deutschland kommt ja Sammelblut von mehreren Hunderten von Spendern nicht in Frage und ist auch die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch eine Blutkonserve vom Einzelspender so minimal daß wir solche Fälle nicht zu Gesicht bekommen. Im übrigen unterscheidet sich nach meinen Beobachtungen der Verlauf einer hamatogenen Hepatitis nicht von dem üblichen Bild einer epidemischen.

Die Leber bleibt zum mindesten in der ersten Zeit des ikterischen Stadiums noch vergrößert und in ihrer Konsistenz vermehrt zuweilen kann sie auch noch stärker anschwellen und erhebliche Grade annehmen. Im Verlauf von 2 Wochen zeigt üblicherweise die Leberschwellung ihren Höhepunkt. Meist pflegt mit dem Nachlassen des Ikterus die Leber weicher zu werden und abzuschnellen. Bei den schweren protrahierten Fällen pflegt sich jedoch die Leberschwellung noch lange hinzuziehen und auch nach dem Abklingen des Ikterus bleibt zuweilen die Leber doch noch deutlich vergrößert und kann dabei auch noch Konsistenzvermehrung aufweisen. Hin und wieder kann auch die Leber im Verlauf der Hepatitis an Größe und Konsistenz immer wieder wechseln. Man spricht dabei von Leberschwellkrisen (Meythaler). Die Milzschwellung kann bald zurückgehen aber auch über den ganzen weiteren Ablauf der Krankheit noch bestehenbleiben ja auch in einzelnen Fällen auch nach Ausheilung als Restsymptom nachweisbar bleiben. In der Regel ist jedoch die Milz am Ende der Krankheit nicht mehr fühlbar.

Die subjektiven Beschwerden des Hepatitis-kranken lassen insofern sie beim Auftreten des Ikterus noch bestanden in der Regel in der ersten Woche rasch nach allerdings können bei einzelnen Fällen noch Magendarmbeschwerden oder Druck im Oberbauch über längere Zeit bestehen. Es hängt dies meist mit dem Grad der noch bestehenden Leberschwellung zusammen und oft hören diese Beschwerden auf wenn die Leber abzuschnellen beginnt. Patienten die immer wieder und über Wochen hin nicht beschwerdefrei werden auch noch über Appetitlosigkeit, Blähungsneigung und eventuell Obstipation klagen sind verdächtig auf Komplikationen oder auch sich anbahnende atrophische Prozesse. Es kann dabei auch die schon erwähnte Anacidität eine Rolle spielen ja es können auch eine Atrophie mit funktionellen Pankreasstörungen sowie die auch schon erwähnten Tonusänderungen im Duodenumgebiet hinzukommen die nach manchen Autoren (Cocdler) noch lange nach Abklingen der Hepatitis weiterbestehen können. Jedenfalls ist es wichtig den Ursachen dieser Magendarmbeschwerden nachzugehen um entscheiden zu können wie weit sie durch das Verhalten der Leber selbst verursacht sind.

Fieber besteht im allgemeinen auch im weiteren Verlauf der Hepatitis nicht. Allerdings sieht man immer wieder Fälle die unruhige Temperaturen aufweisen ohne daß diagnostische Prozesse oder sonstige Komplikationen im Betracht kommen

Mellinghoff beobachtete im postikterischen Stadium nicht nur bei epidemischer Hepatitis sondern auch bei sporadischen Fällen ein Nachfieber das nicht in Beziehung zu der Schwere und Verlaufsart stand und das er als allergisch hyperergische Reaktion deutet Nach meiner Erfahrung ist dieses Nachfieber jedenfalls nicht häufig zu beobachten Meiner Ansicht nach beruhen diese Fiebererscheinungen doch meist auf weiterschwelenden entzündlichen Prozessen vielfach gehen sie auch wieder mit Leukocytosen einher die wieder verschwinden Im weiteren Verlauf nahern sich auch die Leukocytenzahlen wieder der Norm die herabgesetzten steigen an und die erhöht gewesenen fallen ab Auch die Zusammensetzung des weißen Blutbildes naht sich der Norm die lymphocytaire Reaktion des Blutes nimmt zusehends ab Die erhöhten Hb und Erythrocytenwerte machen Normalwerten Platz allerdings kann es jetzt bei schweren Fällen sogar zu sekundär anämischen Werten mit einem herabgesetzten Farbeindex kommen

Die Wendung zum Bessern kommt meist eindrucksvoll im Verhalten der Diurese zum Ausdruck Die Retentionsneigung für Gewebswasser läßt nach und es kommt in Umkehr des Wasserwechsels nun zu einer überschießenden Diurese Diese erfolgt meist synchron mit dem Nachlassen der Leberschwellung und dem Rückgang der subjektiven Beschwerden Insofern ist die Beobachtung des Wasserhaushalts ein wichtiger diagnostischer Anhalt Wenn im Urin Eiweißspuren oder Formbestandteile vorhanden waren sind diese jetzt verschwunden Mit dem Abklingen des Ikterus verschwindet zuerst das Bilirubin aus dem Urin während Urobilinogen und Urobilin noch vermehrt ausgeschieden werden Es kommt dabei eigentümlicherweise beim Abklingen des Ikterus zu einer Erhöhung der Nierenschwelle für Bilirubin So kann bei schweren Fällen schon bei Blutwerten von 45 mg% bei leichteren Erkrankungen von 23 mg% für das Gesamtbilirubin die Urinausscheidung sistieren oder zum mindesten so stark absinken daß sie mit den üblichen Methoden nicht mehr nachweisbar wird (Balzer und Schulte) Die Urobilinogen und Urobilinausscheidung nimmt im Verlauf ab Allerdings ist dies mit der üblichen Bestimmung durch die Ehrlichsche Aldehydprobe und das Schilesingersche Reagens nicht zu entscheiden da diese ja auch Stercobilin und Stercobilinogen nachweisen Man muß demnach den qualitativen Nachweis mit der Biliviolanreaktion führen Tatsächlich kommt es in der Periode des Abflusses des Ikterus dadurch daß wieder vermehrt Galle in den Dunndarm übertritt zu einer vermehrten Ausscheidung von Stercobilin also zu einem ganz normal zu wertenden Vorgang Das Verhalten des Urobilinogens ist demgegenüber für die Beurteilung der Leberleistung ungleich wichtiger Wir machen das Verschwinden von Urobilin und Urobilinogen zum Gradmesser ob eine Hepatitis jetzt ausgeheilt ist oder nicht Tatsächlich kann aber auch noch zu diesem Zeitpunkt unter Belastungen körperlicher wie diätetischer oder medikamentöser Art immer wieder Urobilinogen als Zeichen der noch nicht gefestigten Leberfunktion nachweisbar werden

Auffallend ist nicht nur während des weiteren Ablaufs der Hepatitis sondern auch weit in die Rekonvaleszenz hinein eine erhebliche Müdigkeit und Schlaf heiz Man muß eine Beziehung mit dem Muskelstoffwechsel annehmen J Brugsch spricht von einem „myopathischen Syndrom“ und ist der Ansicht daß Störungen im Kohlenhydrathaushalt im Kreatin Kreatinin Stoffwechsel und Porphyrinstoffwechsel

sel für die Beziehungen zwischen Hautikterus und Muskelfunktion verantwortlich zu machen sind.

Synchron mit dem Abfall der Hautikterus zeigt sich auch oder teilweise gefärbt sind die frühesten wann wieder Gallenman schon bevor die acholisch feststellen daß eine Gallenlicht nimmt der Gallenfarbt an und kann um Werte von Gallen Gallenblasenreflex fällt er negativ aus Die was von Kalk auf noch ntion und der Gallenblase (Readinger Swift Gardn) lingen mit großen Dosen cystographie zu erreichen schreitet und die Bromsulfa aber praktisch zu einer Rot nur in Ausnahmefällen ent dazu zwingen

Nicht immer ist der Verlauf der Hepatitis ein stetiger bis zur Ausheilung. Im Gegenteil gibt es vor allen Dingen bei den akuten Hepatitiden aber auch bei allen chronischen

Hepatitis

herberst

nen ohr

Lebergroße und im Bilirubin Gehalt des Blutes auftreten die sich

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

in Form von

und Muskelfunktion verantwortlich zu

Regels im Blute und dem Abblasen des Ikan noch acholischen Stuhle wieder einzelenabsonderung zeigt sich allerdings an der Leber abgegeben wird Dann kommt die Stuhle makroskopisch verschwindet des Duodenalsaftes einsetzt. Altmbergalle wieder normale Beschaffenheit hwanen Will man in diesem Stadium hat oder auch Hypophysin auslösen, so rhiert sich auf solche Reize noch nicht, ammenhange zwischen der Leberfunktion wird nach amerikanischen Autoren es jedoch auch bei einer Hepatitis geringe Gallenblasenfüllung bei der Cholesteringehalt des Serums nicht 11 mg% über mehr als 30% beträgt. Man wird sich der Gallenblase bei einer Hepatitis differentialdiagnostische Erwägungen

gehend ist und manche Kranke klagen schon Tage vorher wieder über Beschwerden im Oberbauch Druck in der Lebergegend auch Übelkeit und Losigkeit bis über Nacht der Ikterus sich wesentlich verstärkt und die Lebervergrößerung erheblich zunimmt womit meist auch wieder eine stärkere Vergilbung einhergeht Im Gegensatz zum Verhalten beim Übergang in eine chronische Hepatitis ist kein Rückgang der Lebergroße sondern im Gegenteil eine Schwellung vorhanden was bei der Ähnlichkeit der übrigen Symptome sehr wertvoll ist und beachtet werden muß Die Dauer der Rezidive ist sehr verschieden aber ein solches Rezidiv verlängert natürlich die Dauer der Erkrankung Wenn eine Reihe von Rezidiven sich folgen resultiert damit ein chronischer Verlauf was meist doch nicht regelmäßig eine ungünstige Prognose ergibt Man spricht auch in den leichtesten Graden von Leberatrophie was aber nur ein anderes Wort für denselben Begriff ist auch mit diesem geht eine Vermehrung des entzündlichen Prozesses

Parenchymuntergangs einher. Man wird also zweckmäßigerweise an dem Begriff des leichten und schweren Rezidivs festhalten müssen. Die Ursache eines solchen Rezidivs läßt sich manchmal auffindig machen, wenn ein katarrhalischer Infekt eine Angina oder irgendein anderer interkurrierender Infekt im Lauf der Krankheit hinzu kommt. Man weiß, daß alle diese Sekundärinfektionen auf eine in ihrer Resistenz geminderte Leber ungünstig wirken und Verschlechterungen im Gefolge haben. Bekannt ist, daß auch *toxische Substanzen*, die für eine gesunde Leber bei entsprechend geringer Dosis noch unschädlich sind, bei der erkrankten Leber aber schon Schädigungen hervorrufen, z. B. bei einer anikterischen Hepatitis Ikterus hervorrufen können. Darunter ist der Alkohol zu rechnen, auch Diätfehler und ungeeignete Medikamente (z. B. Atophan und atophanhaltige Mittel, Barbiturate, Morphin usw.). In zahlreichen Fällen dagegen lassen sich bestimmte Ursachen nicht ermitteln. Rezidive können auch bei sorgfältigster Pflege und völliger Bettruhe trotz aller Vorsicht auftreten, da sie an den natürlichen Verlauf der Krankheit gebunden sind. Allerdings gehört die völlige Bettruhe zu den Grundbedingungen, ich habe schon Rezidive auftreten sehen, wenn die Patienten trotz ärztlichen Verbots aufgestanden sind.

Laboratoriumsuntersuchungen. Wenn eingangs gesagt wurde, daß die Funktionsprüfungen für die Anfangsdiagnose einer Hepatitis diagnostisch nur eine beschränkte Bedeutung haben und daß die Hauptbedeutung dem klinischen Bild zukommt, so ändert sich die Beurteilung grundlegend, wenn wir jetzt den Ablauf der Krankheit übersehen wollen. Gewiß werden wir aus dem klinischen Befund dem Rückgang der Leber und Milz, dem Abblassen des Ikterus, nicht zuletzt auch dem zunehmen des Wohlbefindens des Kranken auf den Rückgang der Erkrankung schließen können. Auch wenn wir die Urobilinogenprüfung im Urin heranziehen und sie auch nach steigender Belastung negativ finden, werden wir nach dem klinischen Bild mit Fug und Recht schließen können, daß die Hepatitis jetzt abgeklungen ist und der Patient jetzt wieder seine gewohnte Tätigkeit aufnehmen kann. Aber nicht immer ist die Sachlage so klar, vor allem bei den protrahiert verlaufenden oder auch mit Rezidiven einhergehenden Fällen. Wir kennen auch Fälle — und sie sind sogar in der Mehrzahl — wo ein oder das andere klinische Symptom nachhinkt, sei es, daß die Leber noch vergrößert bleibt oder daß der Ikterus nicht ganz weichen will, ja auch Fälle, bei denen wir auf Grund einer konstant positiven Urobilinogenprobe annehmen müssen, daß doch noch nicht alles in Ordnung ist. In solchen Fällen brauchen wir dann notwendigerweise die Kontrolle durch Funktionsprüfungen, um zu wissen, wie weit die Funktion der Leber noch behindert ist.

An Hand der Labilitätsproben läßt sich vielleicht schon völlig ausreichend der Verlaufstendenz erkennen. Nur muß beachtet werden, daß die Thymoltrübungsprobe noch eine Zeitlang auf positiven Werten bleiben kann, wenn längst schon alle Erscheinungen abgeklungen und die übrigen Proben negativ geworden sind. Verhältnismäßig bald wird die Hangersche Cephalin-Cholesterin-Flockungsprobe negativ. Aber auch schon mit der Kadmiumprobe, der Sakata-Reaktion, der Groschen-Probe oder dem Weltmannschen Koagulationsband ist eine ausreichende Übersicht zu erlangen. Für die Praxis reicht im allgemeinen eine einzige Labilitätsprobe im jeweiligen Zeitabstand wiederholt aus, nur für die Beurteilung des Ausheilungs-

termins ist empfehlenswert nicht die Thymoltrubungsprobe zu wählen. Ein feines Maß gibt erfahrungsgemäß die Bromsulfaleinprobe. Wenn bei der üblichen Methodik noch ein 45 Minuten Wert von über 5% Retention besteht, so sind noch immer Funktionsstörungen anzunehmen. Von den Belastungsproben reicht allermeist die Galaktoseprobe aus, während die anderen Proben (z. B. Hippursäure, Santonin, Testacid) sich erübrigen. Allerdings stehen manche Autoren auf dem Standpunkt, die orale Hippursäurebelastung bilde einen besonders feinen Indikator für die Parenchymschädigungen bei der akuten Hepatitis. Es mag dabei daran erinnert werden, was ganz allgemein im Kapitel Leberfunktionsprüfungen über die Vor- und Nachteile besonders feiner Funktionsprüfungen ausgeführt wurde. Natürlich wird man einen besseren Überblick über den Stand der Funktionsleistung bekom-

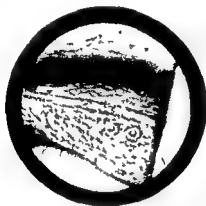


Abb. 19 Große weiße Leber

men, wenn man Funktionsproben ansetzt, also z. B. eine der Labilitätsproben, eine Belastungsprobe und eine Farbstoffbelastung oder sogar verschiedene dieser Reihen. Für den Praktiker mag es dagegen genügen, sich in nicht allzu komplizierten Fällen auf eine oder auch einige wenige dieser Proben zu beschränken. Die Hauptbedeutung kommt der Kontrolle bei dem Auftreten eines Rezidivs zu oder dem Erkennen drohender Gefahr beim Übergang in die Atrophie und zuletzt bei der Entscheidung, ob der Zustand der Leberfunktion die Annahme des Ausheilungszustandes zuläßt. Solange die eine oder andere Funktionsprüfung tatsächlich auch nach dem völligen Verschwinden des Ikterus und nach Rückgang der Leberschwellung noch deutlich positiv ist (mit Ausnahme der Thymoltrübung) kann die Hepatitis noch nicht als ausgeheilt angesehen werden. Es kann unter Umständen noch Wochen dauern, bis die letzten Funktionsstörungen verschwunden sind. So lange ist der Kranke immer noch in Beobachtung zu behalten, weil doch aus diesen Reststörungen ein Übergang in die chronische Form der Hepatitis hervorgehen kann. In der großen Mehrzahl der Fälle ist jedoch der Ausheilungszustand innerhalb 4 Wochen bis 3 Monaten mit normalem Ausfall der Leberfunktionsproben erreicht.

Biopsische Untersuchungen In einem komplikationslos verlaufenden Fall erbringt sich die biopsische Untersuchung. Sie kann nur in Frage kommen bei Komplikationen oder bei ungewöhnlich protrahierten Fällen mit Funktionsausfällen, wobei sich die Frage erhebt, tendiert dieser Fall schon ins chronische Stadium oder liegen noch akut entzündliche Veränderungen vor, so daß die Art des therapeutischen Vorgehens damit grundlegend beeinflußt wird. Kalk fand bei der Laparoskopie in solchen protrahierten Fällen einen Übergang der Leber von dem 1 Stadium der großen roten Leber in das 2 Stadium, das er als große weiße Leber bezeichnet. Die Leber ist dabei groß und hart, von weißlich- oder grünlichbrauner Farbe, ihre Oberfläche ist nicht glatt wie die der Hepatitis, sondern ganz flach gehockert oder



Abb 20 Unterschiedlicher Befall der beiden Leberlappen. Der rechte zeigt das Bild der großen weißen, der linke der großen roten Leber.

leicht gerunzelt. Die Gallenblase ist dabei nicht mehr schlaff und leer wie bei der akuten Hepatitis, sondern ungewöhnlich prall gefüllt, wie eine Stauungsgallenblase mit deutlichen Gefäßerweiterungen an ihrer Oberfläche. Das histologische Bild wird weiter unten besprochen werden. Die große weiße Leber ist nach Kalk eine reversible Störung, sie kann sich wieder ganz zurückbilden und in Heilung ausgehen.

Ein Beispiel gibt Abb 19.

Nicht immer liegt bei protrahiert verlaufenden Fällen die sog. weiße Leber vor. Es kann sich auch herausstellen, daß noch immer rezidivierende frische Entzündungen sich in der Leber abspielen, wobei einzelne Leberlappen oder sogar einzelne Abschnitte eines Leberlappens noch hochrot geschwollen sind und histologisch die Zeichen der frischen Entzündung zeigen, während die anderen Abschnitte schon ein Ausheilungsstadium aufweisen (Abb 20). Man kann sogar sagen, daß dieses Verhalten bei den langlebigen Fällen die Regel darstellt und die frühere Anschauung Lügen straft, daß eine Hepatitis immer diffus und in gleichen Stadien sich über die ganze Leber hin erstreckt. Nicht selten sind perihepatitische Ver-

änderungen die sich an einer ganz feinen schleierhaften Auflagerung über die Leberkapsel hin oder in Adhäsionen mit dem Netz oder dem Peritoneum fadenförmiger oder flächenhafter Art äußern können. Natürlich kann die biopsische Untersuchung auch überraschend schon Veränderungen ergeben die für den Eintritt der Hepatitis in das chronische Stadium sprechen. Diese Bilder werden im nächsten Abschnitt geschildert werden.

7 Die cholangiolitische Form der Hepatitis

Relativ selten kommen abweichend von dem bisher besprochenen Bild Hepatitisformen vor die mit einer intrahepatischen Gallenstauung einhergehen und von Watson als cholangiolitische Form bezeichnet wurden. Erstmals wurden derartige Fälle 1940 von Hanger und Gutman bei Luesfällen mit Frühikterus unter der Behandlung mit Arsphenamin beobachtet die unter dem Bilde einer Hepatitis verliefen auffallend wenig Erscheinungen von Leberparenchymschädigungen bei der Funktionsprüfung aufwiesen; dagegen Erscheinungen eines Verschluslikterus zeigten. Dabei fand sich aber in diesen Fällen kein extrahepatisches Hindernis auch keine Erscheinungen einer Cholangitis so daß per exclusionem die Annahme berechtigt war daß es sich um eine intrahepatische Gallenstauung handelte. In der Zwischenzeit sind ähnliche Beobachtungen von einer Reihe weiterer Autoren gemacht worden bei denen sich der Zustand nach Salvarsan, Arsphenamin oder Arsenobenzoltherapie im Lauf der Luesbehandlung entwickelte. Von Wiener Autoren (Benda, Russel und Thaler) wurde das Auftreten dieser intrahepatischen Gallenstauung als allergischer Vorgang angesehen und das Auftreten des Ikterus mit der Reaktion des 9. Tages nach Milan Keller erklärt.

Wie aber weitere Beobachtungen ergeben haben kommen solche Fälle auch ohne Lues und ohne Einwirkung von Salvarsan oder ähnlichen Präparaten vor. Schon Föppler hat 1937 auf das Vorkommen einer cholangiolitischen Form des sog. katarrhalischen Ikterus aufmerksam gemacht wenn er auch hervorhebt daß diese Form selten ist. Watson und Hoffbauer haben jedoch besonders eindringlich auf das Vorkommen solcher abweichenden Formen auch bei Nichtluetikern und ohne Salvarsanbehandlung hingewiesen. Sie stellten dabei fest daß diese Formen sowohl bei funktioneller Prüfung wie bei biopsischer Untersuchung mit einem normal oder nahezu normal reagierenden Parenchym einhergehen im übrigen aber das Bild eines Stauungsikterus mit Vermehrung des prompt direkt reagierenden Bilirubins, Hypercholesterinämie, Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase und Hautjucken aufweisen. Dieser Befund wurde in der Zwischenzeit schon von vielen Seiten bestätigt. Watson und Hoffbauer sehen die cholangiolitische Form als eine Abart der Virushepatitis an und erklären sich das Zustandekommen durch eine erhöhte Permeabilität der Cholangiolen im Sinne einer funktionellen Schädigung. Sie glauben daß diese Form der Hepatitis in die cholangiolitische Lebercirrhose übergehen und damit die Ursache einer sog. Hanotschen Cirrhose werden kann.

Tatsächlich sieht man immer wieder solche Fälle die auf den ersten Blick als Hepatitis imponieren auch entsprechende Prodromalerscheinungen und auch ganz

charakteristische Beschwerden aufweisen können die dann aber doch bei genauer Prüfung eine intrahepatische Stauung aufweisen. Die Diagnose kann sehr große Schwierigkeiten machen und ist vielfach erst zu klären wenn sich bei der Operation kein Hindernis nachweisen läßt. Ein solches Beispiel zeigt der folgende Fall.

E. Sch. 58 J. als epidemische Hepatitis eingewiesen 14 Tage vor der Einweisung gastrointestinales Vorstadium Ikterus. Am 13. September 1950 Aufnahme. Erheblicher Ikterus. Leber 2 Querfinger glatt induriert. Bilirubin im Serum 10,3 mg% (direkt 4,8 indirekt 5,5). Takata \pm 70 mg%. Thymol 6 E. Im Urin Bilirubin ++ Ehrlich +. Nach kurzem Rückgang wieder Anstieg des Bilirubins. Bei der Laparoskopie am 14. November 1950 beide Leberlappen vergrößert von graugrünlcher Farbe. Rand abgestumpft. Oberfläche leicht höckerig mit feinem weißlichem Netzwerk (s. Abb. 21). Histologisch erweiterte Gallenkapillaren mit Gallenzylindern. Keine stärkere Parenchymschädigung. Wegen Verdacht auf Verschlusßikterus wurde die Patientin operiert. Dabei fand sich nirgends an den



Abb. 21 Cholangiolitische Hepatitis (intrahepatischer Verschlusß Ikterus)

extrahepatischen Gallenwegen ein Hindernis oder Verschlusß. Bei der Choledochusdrainage wurden täglich bis zu 200 ccm Galle ausgeschieden. Der Ikterus ging innerhalb 4 Wochen bis auf geringe Spuren zurück. Geheilt entlassen.

Bergenfeldt ist der Ansicht daß eine Hepatitis zu sekundären Erscheinungen eines Verschlusßikterus dann führen kann wenn eine Schleimvermehrung und eine Ansammlung von exsudativen Produkten in den Gallenwegen auftritt die zu einer Abflußbehinderung in das Duodenum Veranlassung gibt. Sarles fand nach einer Hepatitis eine Gallenstauung und Achole von 4 Monaten Dauer die als Ursache eine radiometrisch festgestellte Papillitis hatte. Solche Fälle sind natürlich nicht als cholangiolitische Hepatitis anzusprechen da ja auch ein extrahepatisches Hindernis vorlag. Noch ungeklärt sind Fälle über die Dible, McMichael und Sherlock berichten wobei es sich um alte Leute handelt mit einem Stauungsikterus aber nicht nachweisbarem extrahepatischem Hindernis. Nach der ganzen Schilderung könnte es sich auch bei diesen Fällen um intrahepatische Gallenstauung gehandelt haben. Jedenfalls geht aus all den Berichten der Literatur hervor daß man immer wieder solche Fälle antrifft die nach dem ganzen Bild als extrahepatischer Stauungsikterus imponieren aber tatsächlich doch intrahepatisch verursacht sind.

8 Ausheilungsformen der Hepatitis

Die meisten Fälle von Hepatitis heilen aus. Jedoch kann die Rekonvaleszenz auch bei einer unkomplizierten Hepatitis sich noch längere Zeit hinziehen. Vor allem besteht vielfach noch Schwäche und Leistungsunfähigkeit; einzelne Patienten klagen noch über gastrointestinale Beschwerden. Das kann seinen Grund in Motilitätsstörungen vor allem im Duodenum, aber auch in Neigung zu spastischen Erscheinungen im ganzen Magen-Darmtrakt finden. vielfach bestehen auch noch Sekretions-

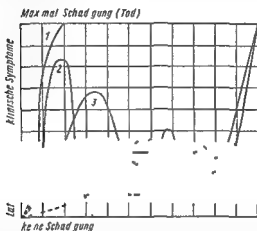


Abb 22 Schema der Verlaufsmöglichkeiten einer Hepatitis 1 Akute tödlich verlaufende Hepatitis 2 Akute Hepatitis mit völliger Ausheilung 3 Akute Hepatitis mit Reziden mit und ohne Remission in der Chronose mündend 4 Latent bis zum Stadium fortgeschrittener Leberinsuffizienz laufende Hepatitis [nach A. L. Bloomfield Amer. J. Med. Sci. 1935 (1938) S. 429]

störungen von seiten des Magens vor allem mit Anacidität oder sogar Achylie. Manchmal kommen auch sekundäre Störungen der Pankreasfunktion in Betracht. Auch kann es zu Dyskinesien der Gallenwege kommen, und die Beschwerden können sich von der Leber nach der Gallenregion hin verlagern. Aber alle diese Beschwerden klingen nach mehr oder weniger langer Zeit ab. Andererseits gibt es auch Patienten, die über die ganze Krankheitszeit schon kaum Beschwerden hatten und nach dem Abblenden der Gelbsucht sich durchaus wohl und leistungsfähig fühlen. Man wird aber auch bei solchen Fällen damit rechnen müssen, daß einige Wochen vergehen, bis eine Restitutio ad integrum des Leberparenchyms eingetreten ist, und noch zu einer Zeitspanne der Schonung raten, um Rückfälle zu vermeiden. Wenn allerdings die Beschwerden sich hartnäckig über Wochen und Monate hin erstrecken, hegt der Verdacht vor, daß solche Fälle sich in das chronische Stadium hinüber entwickeln. Kunkel allerdings stellte bei Nachprüfungen von Virushepatitisfällen bei 60% seiner Fälle fest, daß über 2 Jahre noch Perioden von Beschwerden gastrointestinaler und

nervöser Art bestanden, obwohl diese Fälle dann doch noch völlig ausheilten. Im Zweifelsfall ist eine biopsische Untersuchung entscheidend.

Überieht man eine große Zahl von Hepatitisfällen und hat Gelegenheit, sie nachzukontrollieren, so kann man sagen, daß die große Mehrzahl der Fälle auch noch nach Monaten voll zur Ausheilung kommen kann. Es bleiben aber doch Fälle übrig, und der Prozentsatz dieser scheint größer zu sein, als man früher gedacht hat, die allmählich aus dem subakuten in das chronische Stadium einmünden. Wir müssen uns mit diesen Fällen noch näher im nächsten Kapitel beschäftigen. Ein schematisches Bild über die Entwicklungsmöglichkeiten einer Hepatitis gibt das in Abb. 22 wiedergegebene Schema von Bloomfield, das sowohl die Verlaufsarten der Hepatitis wie die Übergänge in chronische Formen aufzeigt.

9. Die pathologische Anatomie der Hepatitis

Pathologisch anatomische Befunde lagen vor Anwendung der Leberpunktionen wenigstens bei beginnenden, aber auch bei leichten und mittelschweren Hepatiden äußerst spärlich vor. Sektionsbefunde lagen nur aus den Endstadien, also den Fällen mit akuter Leberatrophie, vor. Nur bei Fällen, die anlaßlich eines Unfalls oder einer Korpervletzung zur Sektion kamen, konnten frühere Stadien untersucht werden. So hatte Eppinger Gelegenheit zu seinen ersten grundlegenden Untersuchungen, die ihn im weiteren Ausbau seiner Lehre zu der Anschauung führten, daß es sich bei der Hepatitis um eine seröse Entzündung im Sinne Rossies handle, unterbaut durch tierexperimentelle Untersuchungen, die zu seiner Theorie der Permeabilitätspathologie führten. Namhafte Pathologen (Siegmond) konnten sich den Ausführungen Eppingers nicht anschließen. Auch die Befunde der Leberpunktionen, vor allem in den Anfangsstadien der akuten Hepatitis, lassen sich in vielem nicht mit den Eppingerschen Anschauungen in Einklang bringen (Axenfeld und Brass, Voegt, Kühn, Winter, Altmann u. a.). Es wurde hier zu weit in spezielle theoretische Einzelheiten gehen, die verschiedenen Einwände zu zitieren. Sie sind in meinem Handbuchabschnitt eingehend gewürdigt.

Wichtig sind in dieser Hinsicht die Frühbefunde beim ersten Beginn einer Hepatitis. Voegt hatte seinerzeit Gelegenheit, solche Befunde durch Leberpunktion zu sichern. Er fand als erste Anzeichen entzündliche Veränderungen an den Blutkapillaren der Leber und spricht von Capillaritis, wobei er die Befunde an den Leberkapillaren mit denen des Gefäßknäuels der Niere bei akuter Glomerulonephritis in Vergleich setzt. Erst sekundär kommt es nach ihm zu degenerativen Veränderungen am Leberparenchym.

Thaler hat sich neuerdings wieder der Histologie der Virushepatitis zugewandt. Nach ihm ist bei Einsetzen der Gelbsucht bereits das typische Bild der Virushepatitis vorhanden, wobei er auf Ausblähung der zentralen Leberzellen mit Nachweis von roten Körpern und Einschlusskörpern, Retikuloendothelreaktion und Ödem der Periportalfelder hinweist. Der Krankheitsbeginn wird nach ihm durch zahlreiche Leberzell- und Retikuloendothelmitosen und die ortsständige Zellwucherung in den unscharf begrenzten Periportalfeldern besonders charakterisiert. Bei zunehmender Gelbsucht entstehen durch den zentral beginnenden und peripherwärts fortschrei-

tenden Zerfall von Leberzellen die zentralen Parenchymnekrosen und durch den Untergang kleiner intraacinoser Leberzellgruppen die ikterischen Herdnekrosen. Gegen Ende der 1. Gelbsuchtswoche verschwinden die Leberzellmitosen und mit Anfang der 2. nimmt die früher meist nur in mäßigem Ausmaß vorhandene entzündliche Infiltration der Periportalfelder rasch zu. Dabei kann bei schweren Hepatitisfällen die Entzündung auf die Lappchenperipherie übergreifen wobei meist auch periphere Parenchymnekrosen zu beobachten sind. Der Glykogengehalt der Leberzellen scheint im akuten Krankheitsstadium abzunehmen, völlig glykogenfrei waren aber Leberzellen mit schweren Degenerationszeichen. Andere Autoren wie *Krarup* und *Axenfeld* und *Brass* konnten im akuten Stadium keine Glykogenverminderung feststellen.

Beim Abklingen der Gelbsucht werden bei einem großen Teil der Fälle in relativ kurzer Zeit die rasch gereinigten zentralen Parenchymnekrosen und die ikterischen Herdnekrosen vom umgehenden unversehrten Parenchym im wesentlichen durch amitotische Zellvermehrung wiederhergestellt. Eine Restitution der peripheren Nekrosebezirke hingegen kann wegen des eingetretenen Kollapses im allgemeinen nicht erfolgen. Die Leberzellen laden sich mit grobscholligem Glykogen auf, die Zahl der *Kupfferschen Sternzellen* nimmt ab und sie schwellen ab, die Retikuloendothelwucherungen treten dagegen durch scharfere Begrenzung und intensivere Färbbarkeit ihrer Zellkerne noch auffälliger in Erscheinung als früher. Die Infiltration der Periportalfelder besteht zumeist weiter, hat aber nun häufig einen kleinzelligen Charakter angenommen. Während *Axenfeld* und *Brass* angeben, daß erst einen Monat nach Gelbsuchtsbeginn Bindegewebsvermehrungen zu beobachten sind, konnte *Thaler* schon nach der 2. Gelbsuchtswoche solche in mäßigem Grade feststellen. Es fand sich eine Vermehrung und Verdickung der um die Zentralvenen gelegenen kollagenen Fibrillen und Gitterfasern und zwar sowohl der zirkular als auch der längs verlaufenden Fasern, ferner eine Verdickung einzelner mit den Lappchenkapillaren verlaufender intraacinoser Fibrillen und eine Faservermehrung in den Portalfeldern. In einzelnen Fällen kann diese Faservermehrung sich in den nächsten Wochen steigern und in die posthepatitische Sklerose übergehen.

Ist die Gelbsucht verschwunden, so ist bei leichten Fällen kein sicherer krankhafter Befund nachzuweisen. Auch wenn die Veränderungen schwerer waren, weisen nach *Thaler* nur mehr Unregelmäßigkeiten der wiederhergestellten zentralen Balkenstruktur und Ungleichheit in der Größe der zentralen Leberzellen auf den früher vorhandenen Parenchymschaden hin. Außerdem bestehen noch retikuloendotheliale Restknoten und eine chronisch-entzündliche Infiltration der Periportalfelder. Manchmal auch noch die erwähnten Bindegewebsvermehrungen. In den zentralen Leberzellen finden sich vermehrt Gallenpigment und in den Periportalfeldern mit Bilirubin korpern beladene Makrophagen. Nach einigen Wochen bilden sich auch diese Veränderungen zurück. *Axenfeld* und *Brass* nehmen an, daß die Ausheilungszeit sich über 6 Monate erstrecken kann. *Thaler* konnte jedoch dies nur nach schweren Parenchymschäden beobachten, die aber zu bleibenden Veränderungen führten.

Die Leberzellveränderungen bei anikterischer Hepatitis sind nicht immer leichter als bei den ikterischen Fällen.

10. Die Therapie der akuten Hepatitis

Die Gesichtspunkte der Therapie der akuten Hepatitis unterscheiden sich in keiner Weise nach der Ätiologie der betreffenden Hepatitis. Es können also die entscheidenden Prinzipien für alle Formen einheitlich besprochen werden. Nur hinsichtlich der Prophylaxe kommen spezielle Maßnahmen für die Formen der Virushepatitis in Betracht, während sie bei anderer Ätiologie hinfällig sind.

Bei der epidemischen Hepatitis wird von amerikanischen Autoren die prophylaktische Anwendung von Gammaglobulin empfohlen in Form einer intramuskulären Injektion von 0,06—0,15 ccm je Pfund Körpergewicht. Allerdings kommt eine solche prophylaktische Injektion nur in solchen Fällen in Betracht, in denen sicher fest steht, daß es sich um Virushepatitis handelt. Dies kann im allgemeinen nur angenommen werden, wenn es sich um Krankheitsfälle im Rahmen einer bekannten Epidemie handelt. Man wird auch dabei das prophylaktische Vorgehen nur anraten, wenn es sich um einen Fall im Inkubationsstadium handelt oder wenn schon vorher eine gesteigerte Infektionsgefahr besteht, also in Schulen, Kinderheimen, Kasernen oder sonstigen Massenanhaufungen von Menschen beim Ausbruch einer Epidemie. In einem späteren Zeitpunkt der Krankheit ist eine solche Prophylaxe wertlos. Kunkel und Hoagland haben über eine solche günstige Wirkung der Prophylaxe an Hand von Epidemien bei einzelnen Familien wie ganzen Lagern berichtet. Bei der hamatogenen Form der Virushepatitis soll sich Gammaglobulin prophylaktisch weniger gut empfehlen. Auch bei der Anwendung größerer Mengen als 20 ccm und mehrmaliger Wiederholung ist der Erfolg nicht gesichert. Es kann dadurch zu erheblicher Verlängerung der Inkubationszeit kommen (Stokes u. Mitarb.). Erfahrungen mit der Gammaglobulinprophylaxe liegen bei uns in Deutschland noch nicht vor, wenigstens die Möglichkeit einer Anwendung jetzt gegeben ist.

Die Prophylaxe der hamatogenen Hepatitis steht und fällt mit der ausreichenden Sterilisierung der Instrumente für parenterale Injektionen und Blutentnahme (Aikuth). Die Gefahr der Übertragung mit Bluttransfusionen liegt in der Anwendung der Blutkonserven. Sie ist bei uns geringer als in Amerika, weil bei uns die Sammelspender keine überragende Rolle spielen. Aber auch bei jedem Einzelspender ist strenge Auswahl, aber auch Einschränkung in der Zahl der Transfusionen nach strenger Indikation angezeigt. Nach den Ausführungen von Hahn, der eine Virusübertragung auf oralem Wege für möglich hält, ist in Epidemiezeiten der Genuß ungekochter Speisen zu widerraten. Eine Inaktivierung des Hepatitisvirus durch prophylaktische Chlorierung des Trinkwassers ist zwar von Neefe u. Mitarb. experimentell erprobt, aber noch nicht im großen versucht worden.

Eine Therapie im Prodromalstadium ist nur dann möglich, wenn es als solches erkannt wurde. Auch dabei kann dies meist nur in Epidemiezeiten verdachtsweise angenommen werden. Meist wird es der Fall sein, daß die Kranken in diesem Stadium symptomatisch behandelt werden, bis sich herausstellt, daß es sich um den Beginn einer Hepatitis handelt. Wie in jedem Falle, so ist auch bei diesen Prodromalerscheinungen und ganz besonders bei diesen, wichtig, daß der Arzt keine Polypragmasie treibt und nicht viele differente Arzneimittel anwendet, damit die hepatotoxischen Erscheinungen sich nicht noch verstärken. Es ist auf

alle Fälle wichtig die Entwicklung des Krankheitsgeschehens zu beobachten und lieber abzuwarten als durch voreilige Maßnahmen noch einen zusätzlichen Leberschaden hervorzurufen

Eppinger hat seinerzeit von seiner Anschauung ausgehend daß es sich beim katarrhalischen Ikterus um eine Darmintoxikation handle für die Therapie des Inkubationsstadiums wie auch für das Einsetzen jedes beginnenden katarrhalischen Ikterus sofort energische Abfuhrmaßnahmen gefordert. Er empfahl Abführen mit Kalomel (0,2—0,4 g) eventuell bei Obstipation Istuzin (0,25 g) Podophyllin (0,05—0,1 g) allein oder mit Bitterwasser kombiniert. Nun nimmt man ja auch heute an daß der Infektionsweg für die Virushepatitis auf dem oralen Wege erfolgt und selbst Stokes spricht von der Möglichkeit daß das Virus bei der Hepatitis wie der in die Galle ausgeschieden wird damit in den Darm gelangt und beim Sitz in der Darmschleimhaut wieder Toxine an die Leber abgeben kann. Aber wenn man bedenkt daß man mit Abfuhrmaßnahmen selbst im allerersten Beginn zu spät kommen wird um die Krankheitserreger aus dem Darm zu entfernen ehe sie schon ihr Toxin an die Leber abgegeben haben so wird man sich von einer solchen Therapie nichts versprechen können. Tatsächlich sind ja die Beschwerden des Prodromalstadiums zumal die gastroenteritischen ein Zeichen dafür daß die Intoxikationserscheinungen schon eingesetzt haben. Diese Toxine haften schon am Leberparenchym und sind durch Abfuhrmaßnahmen nicht mehr zur Ausscheidung zu bringen. Es konnte sich also nur darum handeln die noch im Darm vorhandenen Erreger vollends zu beseitigen. Dieselben Gesichtspunkte treffen auch für die seltenen Fälle von wirklich gastrointestinal durch Intoxikation bewirktem katarrhalischen Ikterus zu. In den seltensten Fällen wird man die Diagnose stellen können bevor der Ikterus sich bemerkbar macht. Ist aber der Ikterus schon eingetreten so haben sich nach umfassenden Erfahrungen an Hand vergleichender Therapie im 2. Weltkrieg bei Anwendung von Abfuhrmaßnahmen keinerlei entscheidende Ergebnisse erzielen lassen. Für alle übrigen Formen von Hepatitis die hamatogene Form und auch zahlreiche Formen von toxischer Hepatitis läßt sich schon theoretisch keine Wirkung durch Abführen erhoffen.

In neuerer Zeit ist ein viel aussichtsreicherer Weg vorgeschlagen worden für die Behandlung der beginnenden Hepatitis nämlich die Aureomycinbehandlung bei der die Absicht zugrunde liegt das Virus selbst unschädlich zu machen sei es auf seinem Weg durch den Magendarmkanal oder schon in der Leber (Rissel, Shaffer u. Mitarb., Demeulenaere). Man gibt 5—8 Tage täglich in 6stündigen Portionen verteilt anfangs 20 g später nur noch 10 g. Rissel hat in den ersten 3 Tagen die orale Medikation kombiniert mit täglichen intravenösen Infusionen von 0,5 g Aureomycin. Da diese Infusionen leicht zu Übelkeit und auch thrombophlebitischen Reizzuständen führen können habe ich seit langem auf die intravenöse Gabe verzichtet und behandle nur noch oral. Während man ja neuerdings mit kleineren Dosen bei anderen Indikationen auszukommen glaubt habe ich doch für die ersten Tage noch mit der Anfangsdosis von 2 g begonnen da ich der Ansicht bin daß in diesem Stadium eine gleichmaßen massierte Dosis am Platze ist. Mit dieser Aureomycinthherapie glaube ich doch in einem gewissen Prozentsatz der Fälle Günstiges gesehen zu haben wenn man spätestens am ersten oder zweiten Tag des

Auftretens des Ikterus mit der Behandlung einsetzt. Auch hier wird man nur selten Gelegenheit haben, noch im Prodromalstadium anfangen zu können, was natürlich theoretisch die besten Aussichten eröffnete. Ist schon einmal der Ikterus in vollem Schwunge, so ist von der Aureomycintherapie zu dieser Zeit nichts zu erwarten. Von etwa 30 Fällen, die ich mit Aureomycin behandelte, weil sie rechtzeitig in die Klinik kamen, zeigten 9 einen deutlich abgekürzten Verlauf, während bei den anderen Fällen der Hepatitisverlauf unverändert war. Es war also keineswegs so, daß man, wie bei den Fällen von *Russel* und *Demeulenaere*, von einer hundertprozentigen Wirkung sprechen konnte. Immerhin kann man auch für die Praxis den Versuch einer Aureomycinbehandlung in zeitlich geeigneten Fällen empfehlen. Bei der kurzen Dauer der Aureomycinanwendung sind ja keine Nebenerscheinungen (s. S. 51) zu befürchten.

Ist die Diagnose einer Hepatitis entweder mit dem Auftreten einer Gelbsucht oder vorher im Prodromalstadium erkannt, so sind die 3 hauptsächlichen Grundprinzipien der Therapie *Bettruhe, Wärme und Diät*.

Das Einhalten *strenger Bettruhe* ist unbedingtes Erfordernis. Nicht nur die Erfahrungen des Krieges haben das gelehrt, da lange Transporte und Bahnfahrten vielfach eine längere Krankheitsdauer und verzögerte Rekonvaleszenz im Gefolge hatten, während die Hepatitis-kranken, die in Lazaretten nahe der Front untergebracht wurden, meist rasch wiederhergestellt waren, sondern auch die der täglichen Praxis. Ich habe es immer wieder erlebt, daß sich bei Hepatitis-kranken die ihrem Beruf nachgingen, der Ikterus verstärkte und ein Abklingen der Krankheitsscheinungen erst erfolgte, nachdem sich die Patienten zur völligen Bettruhe entschlossen. Leider sind viele Kranke bei ihrer Beschwerdefreiheit geneigt, ihre Krankheit zu leicht zu nehmen. Manchmal reicht dies bitter. Viele protrahierte Verläufe und auch Komplikationen mit Übergang in Atrophie können die Folge des Nichteinhaltens dieser wohlbegründeten Vorschrift sein. Es ist festgestellt, daß die Durchblutungsverhältnisse der Leber im Liegen und Stehen grundlegend anders sind. Da die Durchblutung der Leber aber zur Wiederherstellung ihrer Funktionen ausschlaggebend ist, wie sich mehr und mehr herausstellt, ist die horizontale Lage in völliger Bettruhe die Stellung, die für die Leber die optimalen Bedingungen herstellt. Die Bettruhe muß über Wochen eingehalten werden, bis die Funktionen sich einigermaßen wiederhergestellt haben, die Leber ihre alte Größe unter dem Rippenbogen angenommen hat und auch beim Liegen die Urobilinogenausscheidung nicht mehr vermehrt ist. Man wird den Kranken dann versuchsweise wieder stundenweise aufstehen lassen. Nimmt nach dem Aufstehen die Urobilinogenausscheidung nicht zu und vergrößert sich auch die Leber nicht mehr, so kann successive die Belastung gesteigert werden. Im anderen Falle muß dagegen noch eine Weile zugewartet werden, bis sich die Leberfunktion noch besser stabilisiert hat. Man wird also mit dem Aufstehen ein gleiches Verfahren einhalten, wie man es nach einer akuten Glomerulonephritis mit gleichzeitiger Kontrolle des Erythrocyten oder Eiweißgehaltes des Urins durchführt.

Wenn sorgfältige neuere amerikanischen Untersuchungen auch gezeigt haben, daß die Durchführung strenger Bettruhe keine unbedingte Notwendigkeit ist und sich der Krankheitsverlauf nicht ändert, wenn man den Patienten gestattet, nach Be-

lieben aufzustehen so mochte ich dem entgegenhalten daß es sich bei den Versuchspersonen um junge kräftige Soldaten handelte Eine Verallgemeinerung der an diesen jungen Männern gewonnenen Erfahrungen scheint mir daher nicht angebracht

Die Warmbehandlung der Lebergegend ist ebenfalls ein Moment von größter Wichtigkeit Am besten führt man dies in Form heißer Kataplasmen für 1—2 Stunden nach jeder Mahlzeit durch Solange die Krankheit noch im ansteigenden Stadium ist wird man diese heißen Leibwickel 3mal täglich durchführen Später kann man auf 2 zuletzt sogar zumal wenn die Patienten schon aufstehen auf 1mal am Tage am besten nach der Mittagsmahlzeit zurückgehen Eine Dauerbewärmung der Leber hat keinen Sinn da bekanntermaßen die intermittierende Warmanwendung für die Anregung der Durchblutung der Leber ausschlaggebend ist Schulegk hat experimentell nachweisen können daß unter der Wirkung heißer Kataplasmen die Leber besser durchblutet wird Trockene Wärme wie ein elektrisches Heizkissen bewahrt sich nicht so sehr wie feuchte Wärme Auch kurz wellendurchflutungen leisten in diesem akuten Stadium nicht dieselben Dienste Dagegen sind Moorumschläge Fangopackungen oder sonstige Kompressen mit einem Material das die Wärme länger anhalten läßt durchaus angebracht (Kartoffelumschläge Leinsamenumschläge usw.) Natürlich kommt auch unter diesem Gesichtspunkt die konstante Warmhaltung bei strenger Bettruhe zur Geltung

Die Diät des Hepatitis-kranken hat im Lauf der letzten Jahre manche Wandlung durchgemacht Sie war noch vor 10 Jahren durch die Anschauungen Eppingers von der Schädlichkeit des Eiweißes beherrscht und bestand aus einer kohlenhydratreichen Kost mit Zugaben von Gemüse und Obst aber Vermeidung jeglichen Eiweißes und Fettes Damit ergab sich bei allem Raffinement der Kochkunst zwangsmäßig eine Eintönigkeit der Zusammensetzung die sich zumal bei wochenlanger Durchführung auf den Appetit und damit auf die Kalorienzufuhr auswirkte Ausgehend von den experimentellen Beobachtungen über die ungünstigen Wirkungen des Eiweißmangels und überhaupt der Mangelernährung auf die Leber wodurch sogar Lebernekrosen (Himmelsorth) erzeugt werden konnten haben angelsächsische Autoren gefordert daß die Kost der Leberkranken nicht nur kohlenhydratreich sondern sogar eiweißreich sein soll wobei speziell von amerikanischer Seite auf volle sogar überreichliche Kalorienzufuhr Wert gelegt wurde Dabei wurde auch davon abgesehen das Fett zu beschränken um die Möglichkeit einer Kaloriensteigerung zu erreichen ja manche Autoren erhöhten sogar die tägliche Fettmenge auf 200 g in Form von Butter Molkerisfetten und Ölen um Kalorienzahlen von 4000—5000 am Tag zu erreichen Während amerikanische Autoren (Rimmermann u. Mitarb.) nicht so hohe Fettmengen wählten aber doch für die Diät der akuten Hepatitis 300 g Kohlenhydrate 75—150 g Eiweiß und 50 g Fett vorschlugen sind englische Autoren wie Wilson und Darnedy zurückhaltender Sie geben auch reichlich Kohlenhydrate aber insgesamt nur 60 g Eiweiß bis insgesamt 1900 Kalorien täglich wobei Fette vermieden aber täglich $\frac{1}{2}$ Liter Milch und 1 Ei verabreicht werden

Die Erfahrungen in den letzten Jahren bei uns in Deutschland deuten erst seit der Währungsreform 1945 überhaupt die Möglichkeit geben reichlichere Eiweißmengen

zuzugeben, haben ergeben, daß unsere Kranken diese hohen Kalorienmengen meist nicht bewältigen können. Es ist deshalb auch nicht möglich, sie so mit Eiweiß und Fett zu überfüttern. Ganz abgesehen davon hat sich die Überzeugung durchgesetzt, daß es wenigstens in der ersten Zeit der akuten Erkrankung schon *theoretisch nicht angezeigt ist*, so hohe Dosen zu geben, weil anzunehmen ist, daß die Stoffwechselfunktion der Leber so geschädigt ist, daß sie zum mindesten die Eiweißmengen gar nicht verarbeiten kann. Dazu kommt noch die klinische Beobachtung, daß die Patienten in der ersten Zeit noch so über Appetitlosigkeit klagen und sogar vielfach einen Widerwillen gegen Fleisch und Fett haben, daß man ihnen nennenswerte Nahrungsmengen gar nicht aufzwingen kann und sich begnügen muß, ihnen leichteste Speisen, wie gut verträgliche Kohlenhydrate in Pudding und Breiform mit Obstsaften oder Kompotten, mit Mühe einzuverleiben. Manche Kliniker lassen aus diesem Grunde den Hepatitis-kranken einige Tage hungern, was meines Erachtens ein unnötiges Extrem darstellt, oder empfehlen, wie Jahn, in Reminiszenz an frühere Zeiten eine einseitige Reiskost. Ich glaube, daß in diesem Punkte jede Einseitigkeit falsch ist und man besser daran tut, den Patienten eine sogenannte gesteuerte Wunschkost zu erlauben, d. h. sich nach ihrem jeweiligen Appetit und Geschmack zu richten, wobei natürlich das Kostregime im Prinzip gewahrt bleiben muß. Ich stimme in dieser Ansicht völlig mit der von Staub und Jacoby vertretenen überein. Läßt man dem Patienten für diese ersten Tage seinen Willen, wobei man ihm leichte Kohlenhydrate, Obstsaften, Kompotte, leichteste Gemüse wie auch Milch und Milchspeisen anbietet, so wird in kurzer Zeit die Appetitlosigkeit nachlassen und der Kranke von selbst den Wunsch nach einer Erweiterung seiner Kost äußern. Jetzt ist der Augenblick gekommen, in dem man die weitere Aufbaudiat nach den oben genannten Gesichtspunkten einsetzen lassen kann. Die Hauptmenge der Ernährung wird nach wie vor von den Kohlenhydraten bestritten werden. Eiweiß wird anfanglich zweckmäßigerweise gegeben in Form von Eiern, Milch und Milchprodukten, wovon vorzüglich der Quark geeignet ist, der aber in großen Mengen auch wieder nicht genommen wird, später wird man zu zartem magerem Fleisch und auch Fisch übergehen können. Ich gebe meinen Patienten als Übergang eine Leberdiät I mit 50 g Eiweiß täglich, bei weiterer Besserung gehe ich zu der Leberdiät II über, die 100 g Eiweiß und mehr enthält. Fette sind in dieser Kost nur so weit erlaubt wie sie zur Anregung des Appetits erforderlich sind. Es muß ein Haupterfordernis sein, diese Leberdiät so schmackhaft wie möglich zu machen, um die Kranken zum Essen anzuhalten. Dies gelingt bekanntlich nicht genügend bei Fettentzug. Die Diät kann auch in mäßigem Grade durch Gewürze schmackhaft gemacht werden, sie muß nicht kochsalzarm sein, wenn auch ein Übermaß von Kochsalz vermieden werden soll. Bei den seltenen Formen von Ödemneigung bei akuten Zuständen hat sich übrigens auch Natriumfreiheit der Kost nicht als ausschlaggebend gezeigt.

Wir können sagen, daß bei diesem Diätregime einer kohlenhydrat- und eiweißreichen Kost unter mäßiger Beschränkung von Fett die Patienten sich wohlfinden mit der nötigen kochentechnischen Abwechslung der Appetit angeregt wird und Gewichtszunahmen zu erzielen sind. Es ist für den, der die frühere Diät der Leberkranken kennt, überraschend, wieviel besser die Kranken die neue Diät mit

Appetit genießen. Zweifellos trägt nicht nur die Einzelzusammensetzung sondern auch das Erreichen einer günstigeren Gesamtkalorienmenge wesentlich zu dem besseren Gesamtergebnis bei. Eines ist jedenfalls sicher. Die früher angenommene Schädlichkeit des Genusses von Eiweiß für den Leberkranken ist sicher nicht begründet.

Es werden heute noch bei akut Leberkranken von manchen Ärzten und Sanatorien Rohkostkuren oder vegetarische Kuren verordnet und diese Patienten wochenlang ja monatelang mit einer solchen blanden Kost behandelt. Man kann nach den heutigen Kenntnissen sagen, daß ein solches Vorgehen einem Kunstfehler gleich kommt. Ich habe in meiner Klinik einen solchen Patienten mit einer protrahierten epidemischen Hepatitis eingeliefert bekommen, der 8 Wochen in einem Sanatorium mit Rohkost behandelt worden war. Der Patient hatte Ödeme und einen Ascites, dabei bei vollausgebildetem klinischem Bild einer Hepatitis eine beträchtliche Verminderung seines Gesamteiweißes im Blutserum mit entsprechendem Abfall der Albumine und Erhöhung der Globuline. Mit unendlicher Mühe gelang es mit eiweißreicher Kost, Albumininjektionen und der übrigen intensiven Therapie die Ödeme und den Ascites zu beseitigen, die wohl zusätzlich durch den Eiweißmangel hervorgerufen waren und in monatelangem Verlauf die Hepatitis zur Heilung zu bringen.

Als unterstützende Therapie kann man Traubenzucker per os reichlich entweder in den Speisen verteilt oder als Tee mit Traubenzucker, auch als Saft geben. Man gibt zum mindesten 3mal täglich 2 Eßlöffel, also etwa 100 g. Als Erklärung nahm man früher an, daß die Glykogenbildung in der Leberzelle gefördert und dadurch eine Heilwirkung ausübt werde. Nach der Theorie von Baumgarten wirkt auch aber die Traubenzuckerzufuhr therapeutisch dadurch aus, daß damit eine Durchspülung der Leberzelle erfolgt, die toxisch und galleelimierend wirkt und das Bilirubin ins Blut überführt. Neuerdings wird vor allem von österreichischen Klinikern der *Lavulose* der Vorzug vor dem Traubenzucker gegeben, weil die Lavulose rascher von der Leber resorbiert wird und eine bessere Glykogenanreicherung der Leber erzielt werden soll (Schneiderbauer Lasch). Die Beobachtungen von Hittmair sind allerdings nicht sehr beweisend in dieser Richtung. Ich habe an meiner Klinik streng vergleichende Untersuchungen bei akuten Hepatiden ausgeführt und nicht feststellen können, daß die Lavulose mehr leistet als der Traubenzucker in Form des Dextropur.

Die letzte Jahrzehnte geübte *Insulin-Traubenzucker-Therapie* ist im Verruf gekommen, seit Brentano an der von Bergmannschen Klinik feststellte, daß unter Insulinwirkung das Leberglykogen abnehme. Es sprechen verschiedene Gesichtspunkte dafür, daß das Verhüten des Leberglykogens wahrscheinlich gar nicht entscheidend für die Wirkung dieser Therapie ist, wobei darauf hinzuweisen ist, daß die neueren bioptischen Untersuchungen gar nicht die früher vermutete Abnahme des Glykogens in der Leberzelle bei den akuten Formen bestätigen konnten. Noch 1944 bestritt Bergmann nicht die günstigen Wirkungen dieser Therapie und räumte ein, daß diese auf noch unbekannte Faktoren zu beziehen sein könnten. Wenn Bergmann 1949 meint, die Insulin-Traubenzucker-Therapie sei zu verwerfen, so übersieht er die vielfältigen Erfahrungen der Klinik und Praxis der

Leberkrankheiten in den letzten Jahrzehnten, die doch aus der Praxis am Krankenbett stammen und in Widerspruch mit den theoretischen Anschauungen stehen. Für eine unkomplizierte Hepatitis braucht man kein Insulin, aber bei hartnäckigen und langwierigen Fällen habe ich häufig mit vollem Erfolg auf die Insulin Traubenzucker Therapie zurückgegriffen und habe erlebt, daß Fälle, die auf alle Arten moderner Therapie nicht reagierten, bei diesem Vorgehen prompt ansprachen. Allerdings verwende ich nicht große Dosen wie Eppinger, sondern gebe nur höchstens 2mal am Tag 5 E. Altinsulin, mit 30 g Traubenzucker per oral etwa 15 bis 20 Minuten nach der subkutanen Injektion. Intravenöse Traubenzuckerejektionen bei gleichzeitigen Insulinspritzen halte ich ebensowenig wie intravenöse Insulinspritzen für zweckmäßig wegen des zu raschen Anstiegs und Abfalls der Blutzuckerkurve. Dagegen sind intravenöse Traubenzuckerejektionen ohne Insulin durchaus angebracht. Auch Kalk und Watson halten bei geeigneten Fällen noch immer die Insulin Traubenzucker-Therapie für angezeigt.

Über den Wert der medikamentösen Therapie mit lipotropen Stoffen, Vitaminen und Hormonen ist in den letzten Jahren viel geschrieben worden. Wenn wir zu einem Urteil kommen wollen, so müssen wir unterscheiden zwischen 1. der unkomplizierten Hepatitis und 2. den Komplikationen.

Ich habe an meiner Klinik jahrelang, leidend auf den Prinzipien der vergleichenden Therapie, die verschiedensten Gruppen von unkomplizierten akuten Hepatitiden untersucht und bin zu dem Resultat gekommen, das sich in Tab. 2 wiedergegeben findet. Es findet sich dabei der therapeutische Erfolg bei Methuonin-, Cholin-, Laktosavin- und Lavulosebehandlung in Vergleich gesetzt mit einer Gruppe von Fällen, die außer Bettruhe, Wärme, Diät und Traubenzucker keine sonstigen Medikamente verabfolgt bekamen. Während die Kontrollgruppe mit 100 bezeichnet wird, zeigen Werte über 100 schlechtere, unter 100 bessere Resultate an, wobei im ganzen 8 verschiedene Funktionen zum Vergleich herangezogen wurden. Aus der Tabelle geht hervor, daß mit Ausnahme der Cholingruppe alle anderen Gruppen schlechter abschnitten als die nicht mit Medikamenten behandelte Kontrollgruppe, und auch bei der Cholingruppe findet sich nur eine so kleine Abweichung nach dem Besseren, daß sie innerhalb der Fehlerquelle bleibt. Daraus ist der Schluß berechtigt, daß bei der unkomplizierten akuten Hepatitis genügt, die altbekannten Prinzipien der Bettruhe, Wärme, Diät und Traubenzuckerzufuhr einzuhalten, daß aber mit einer zusätzlichen medikamentösen Therapie kein weiterer Erfolg zu erwarten ist, was Krankheitsschwere, Verlauf und Dauer der Krankheit anbelangt.

Etwas anders liegen die Dinge, wenn es sich um Komplikationen handelt oder besonders schwere Verlaufsformen vorliegen. In diesem Falle ist eine aktive Therapie angebracht, sobald sich die ersten Anzeichen einer Verschlimmerung bemerkbar machen oder aber auch ein protrahierter Verlauf eintritt, der ja meist auf einen schwelenden und nicht zur Ruhe kommenden Entzündungsprozeß hinweist und plötzlich in einen gefährlichen Zustand umschlagen kann. Die besten Erfolge haben wir dann bei einem massierten Vorgehen. Ich habe dabei die besten Resultate mit einer Kombination von Cholin und Methuonin in intravenöser Injektion oder Dauertropfenlauf mit Traubenzucker oder Lavulose, möglicherweise kom-

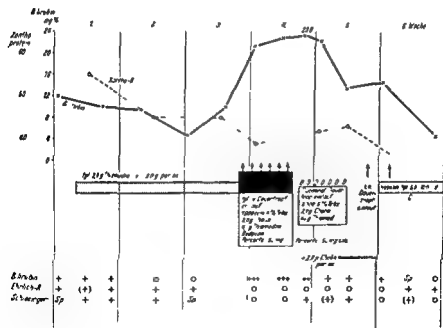
Tab 2 Vergleich verschiedener Therapieverfahren bei akuter Hepatitis (200 Fälle)

I Allgemeine Beurteilung des Erfolgs (165) Fälle	A Dilt + Trauben- zucker	B Methionin	C Laktoflavin
Tage bis zur Entlassung aus klinischer Behandlung	37	61 0	44 0
Vergleich A = 1001	100	161 0	119 0

II Strenge Beurteilung bei vergleichender Therapie (51 Fälle) nach			
1 Verschwinden der Bilrubinurie			
2 Bilrubin Spiegel im Serum			
3 Verschwinden von Urobilinokörpern	100	107 "	110 3
4 Normalisierung der Takatareaktion			
5 Normalisierung des Thymoltests			
6 Rückgang der Leberschwellung			
7 Tage bis zum ersten Aufstehen			
8 Tage bis zur Klinikentlassung			

binert mit Nebennierenrindenpräparaten gesehen. Ein Beispiel einer derartigen Therapie zeigt die Tab 3. Bei dem betreffenden Fall lag anfanglich eine unkomplizierte akute Hepatitis vor. Obwohl er eine ganze Zeitlang mit Methionin zu-

Tab 3



sätzlich behandelt wurde, kam es zu einem Übergang in die akute Leberatrophie, die glücklicherweise mit der in der Kurve wiedergegebenen Therapie wieder abgewandt werden konnte. Der Kranke ist in der Folgezeit ganz ausgeheilt.

Die sog. *lipotropen Stoffe*, wie Cholin und Methionin, wirken nicht allein in der Art auf den Fettstoffwechsel, wie man aus ihrem Namen schließen konnte, sondern haben eine andere wichtige Funktion, die ich hepatotrop genannt habe. Aus den Tierversimenten ist vom Methionin bekannt, daß es einen entgiftenden Einfluß ausübt, während das Cholin wahrscheinlich auf dem Wege über das vegetative Nervensystem die Durchblutungsverhältnisse der Leber grundlegend beeinflußt. Jedenfalls hat sich das Cholin als das Mittel bewährt, das am ehesten den gefährlichen Zustand des Hineingleitens ins Coma hepaticum aufhalten kann. Man gibt 2 g Cholinchlorid auf 500—1000 ccm 5proz. Traubenzuckerlösung oder auch Lavulose (Laevocholin) als intravenöse Infusion einmal, im Notfall auch zweimal, innerhalb 24 Stunden. Zweckmäßig ist, noch 3—4 g Methionin zuzusetzen. Glaubt man, mit einer geringeren Dosierung auszukommen, übrigens auch nach Absetzen der Infusionen, um die Dosis zu reduzieren, so kann man 1—2 mal täglich 5 ccm Hepsan intravenös injizieren, da dieses geringere Mengen von Cholin und Methionin enthält. Manche Autoren halten große Stücke auf die Behandlung mit Nebennierenrindenpräparaten. So haben Buchmann und Schulze-Buschhoff eine Stoßbehandlung mit 150 mg Percorten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vorgeschlagen, die sich aber nicht weiter durchgesetzt hat. Voegt hat neuerdings darauf hingewiesen, daß bei den Mineralocorticoiden wie bei dem Desoxycorticosteron Vorsicht am Platze ist, weil ihre Wirkung zu vielseitig und wechselnd ist.

Cortison hat bisher keine entscheidende Bedeutung in der Lebertherapie gewonnen. In sehr protrahiert verlaufenden Einzelfällen habe ich aber doch gelegentlich Cortison oder Prednison mit überraschend gutem Erfolg gegeben. Von besonderem Vorteil scheint mir dabei die günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes mit Hebung der Stimmungslage und vor allem des darniederliegenden Appetits zu sein. Eine Behandlung aller Hepatitisfälle mit Cortison ist in E aber sicher nicht am Platze. Man wird also Kalk zustimmen können, der meint, daß Totalextrakte der Nebennierenrinde angebracht seien, da man doch die einzelnen Komponenten noch nicht übersehen kann. Ich wende unterstützend Pancortex als einen solchen Totalextrakt in intramuskulärer Injektion 2—5—10 ccm an. Von intravenöser Injektion sehe ich ab, da ich einmal eine gefährliche Schockwirkung dabei erlebte. Ich habe den Eindruck, daß die Nebennierenrindentherapie sich in schweren Fällen gut auswirkt, ohne dies allerdings mit Beweisen belegen zu können. Für leichtere Fälle kommt jedoch diese Therapie nicht in Betracht.

In Amerika ist es üblich, mit einem Übermaß an Vitaminen therapeutisch vorzugehen. In den üblichen Multivitaminpräparaten sind alle Arten von Vitaminen enthalten. Schon werden auch bei amerikanischen Autoren (*Snalcly*) Bedenken geäußert, ob ein solches Übermaß gerechtfertigt ist. Man wird sich besser mit der Zugabe einzelner Vitamine nach der Lage des Falls richten müssen. Bei schweren Fällen ist es sicher gerechtfertigt, die Vitamine des B-Komplexes und auch Vitamin C zuzulegen. Ob das Vitamin K in Form von Karan, Synkavit oder Hemodal

notig ist wird sich darnach richten ob eine Blutungsneigung bei Prothrombinmangel vorliegt

Bei drohendem Übergang in die Atrophie ist ein vorzügliches und manchmal entscheidendes Vorgehen die *transstomachale Traubenzuckertropfbehandlung* die von Gutzeit angegeben wurde. Es werden dabei täglich 5—8 Liter einer 5—10proz. Traubenzuckerlösung mittels einer durch die Nase eingeführten und im Zwölffingerdarm jenseits des Magens liegenden Duodenalsonde durch Tropfeinlauf instilliert. Dazu können je nach der Schwere des Falles auch noch Cholin und Methionin sowie Kreislaufmittel zugegeben werden. Man kann auch fertige Mischungen wie Cholinhoniglösung oder Laevocholin benutzen, doch enthalten diese nicht so große Flüssigkeitsmengen. Entscheidend ist aber zweifellos die massive Durchspülung des Körpers wie der Leber um eine ausreichende Toxinausschwemmung zu erzielen. Daneben können natürlich Nebennierentindenpräparate Vitamin B Komplex Präparate ja auch Insulin injiziert werden. Die transstomachale Traubenzuckertropfbehandlung kann auch im Bedarfsfall mit intravenösen Tropfinfusionen kombiniert oder ein um den anderen Tag abwechselnd ausgeführt werden. Bei comatösen Kranken ist sie jedoch oft nicht anwendbar. Die Wirkung der Traubenzuckertropfbehandlung ist oft verblüffend. Nicht selten bessern sich die Kranken auffallend rasch, so daß der Patient aus der Gefahrenzone kommt und ein milder massiertes Vorgehen möglich ist.

Kalk empfiehlt eine Dauerduodenalsonde 5—6 Tage liegen zu lassen um die toxischen Zerfallsstoffe der Leber bei atrophischen Zuständen aus dem Körper zu entfernen und sie der Resorption im Darmkanal zu entziehen. Er hält dieses Vorgehen für das wirksamste. Ich habe mich davon nicht überzeugen können. Es ist aber auf alle Fälle richtig in solchen schweren Fällen alle Hebel in Bewegung zu setzen um von den verschiedensten Seiten zu versuchen den gefährlichen Zustand zu überwinden.

Es sind eine Reihe weiterer Behandlungsverfahren in den letzten Jahren angegeben worden ohne daß sich dabei besondere entscheidende Vorteile herausgestellt haben. Von Janowitz und Takó wurde die Behandlung der Salvarsanhepatitis wie der Virushepatitiden mit BAL (2,3-Dimercaptopropanol) empfohlen, dem für Metallvergiftungen empfohlenen Mittel. Kalk und Waldhirt glauben die Beobachtungen bestätigen zu können. Ich habe in keinem Fall einen Erfolg gesehen, halte es aber für möglich daß man bei toxischen Hepatitiden etwas erreichen kann. Jasinski hat mit Leberhydrolysaten ein rascheres Abklingen der Hepatitis beobachtet. Noelle konnte in meiner Klinik mit Prohepar in einzelnen Fällen ebenfalls solche Beobachtungen machen. Im ganzen läßt sich aber noch nicht widersprechen, daß diese Wirkungen entscheidend sind.

Vielfach sind Calciuminjektionen, intravenöse Urotropinjektionen (Vivren) empfohlen worden, auch Atropin (Zur). Eine angeblich antibiotische Behandlung mit *Bazillus herbicus* hat sich nicht bewährt. Die auf der alten Volksmedizin beruhende Therapie mit Verzehren lebender Schafläuse wird vermutlich nur ganz Unverzagten münden, bis sie sich von ihrer Wirkungslosigkeit überzeugt haben.

Ein besonderes therapeutisches Gebiet sind die *Umstimmungsmethoden* mit der Absicht auf dem Wege über das vegetative Nervensystem eine lokale Beein-

flussung des Krankheitsgeschehens zu erreichen. Die gelegentlich auf Grund von Fehldiagnosen, wie vermuteten Cholelithiasisanfällen oder entzündlichen Gallenveränderungen, vorgenommenen Operationen, bei der der Chirurg, nachdem er sich überzeugt hatte, daß die Diagnose falsch war, nur wieder zugenäht hatte, also eigentlich eine Probelaaparotomie ausgeführt hatte, hatten ergeben, daß darnach auffallend häufig eine deutliche Besserung mit anschließender Heilung erfolgte. Es wird dies damit erklärt, daß bei chirurgischen Explorationen eine Reihe sympathischer Nervenplexus tangiert und eventuell auch durchschnitten werden so daß diese Erfolge auf nervalem Wege erklärbar werden (v. Haberer). Man wird aber nicht die Operation als Methode der Wahl erklären, da doch viele andere harmlosere Möglichkeiten der Therapie gegeben sind. Ein solcher Weg ist die epidurale Anästhesie nach Dick mit paravertebralen Novocaininjektionen im Bereich des Thorakals 6—12. Manche Autoren haben davon Entscheidendes gesehen (Nonnenbruch, Schweitzer, Eucker, Riemüller). Ich habe in zahlreichen Fällen meiner Klinik die paravertebrale Injektionsbehandlung durchgeführt und oft, aber nicht immer, einen erstaunlichen Rückgang des Ikterus gesehen. Aber ich habe nicht feststellen können, daß damit eine Hepatitis rascher zur Heilung kommt. Der Rückgang der übrigen Symptome hinkte meist dem Ikterus derart nach, daß man als Erfolg lediglich werten kann, daß die Hepatitis aus dem ikterischen in ein anikterisches Stadium hinüberwechselt. Dick nahm an, daß unter dem Einfluß der Anästhesie ein enthemmender Mechanismus bilomotorischer, bilosekretorischer und vasomotorischer Art ausgelöst werde. In derselben Richtung wird man sich auch die Wirkungen erklären können, die unter einer Fieberbehandlung mit Pyralin oder im Anschluß an Bluttransfusionen beschrieben wurden (Gattner, Wauer). Es ist aber sicher nicht erforderlich, bei unkompliziert verlaufenden Hepatiden ein großes Geschütz auffahren zu lassen, wie es die meisten dieser doch keineswegs indifferenten Verfahren darstellen. Solche Umstimmungsmaßnahmen sind nur berechtigt, wenn bei protrahierten Fällen sich mit den üblichen Methoden kein genügender Erfolg erzielen läßt.

Rekonvaleszenz. Klingt der Ikterus ab und nimmt die Leber an Größe langsam ab, so daß die Krankheit sichtlich Tendenz zum Abheilen aufweist, so kann die Diät freier gestaltet werden, und man kann anfangen, den Kranken stundenweise aufstehen zu lassen. Dabei empfiehlt sich aber eine genaue Kontrolle, um eine Verschlimmerung durch zu frühzeitige Belastungen zu vermeiden. Am besten hält man sich an den Befund von Urobilinogen im Urin, wobei natürlich die Unterscheidung von Stercobilinogen wichtig ist. Jede Belastung, der die Leber noch nicht gewachsen ist, macht sich in einer Mehrausscheidung von Urobilinogen geltend. Diese Probe ist jedenfalls für die Praxis entscheidend. Man kann natürlich den ungestörten Heilungsverlauf auch mit der einen oder anderen umständlicheren Funktionsprüfung kontrollieren, aber meist sagen diese nicht mehr aus als die Urobilinogenprobe im Urin. Je nachdem wird man den Patienten doch noch länger liegen lassen und die Kost wieder strenger gestalten. Die medikamentöse Therapie kann im allgemeinen abgesetzt bleiben, nur in den Fällen mit protrahiertem Verlauf wird man zweckmäßigerweise noch für Wochen orale Präparate nehmen lassen, wie z. B. Hepsansirup, Paramunon, auch Methuonin in Tabletten oder Cholin in

Honigwürfeln oder Kapseln. Ist Übergang in chronische Form zu befürchten, so ist doch auch eine parenterale Therapie mit Leberhydrolysaten (Prohepar, Ripason) oder mit Purinen zusammen mit Orotsäure (Purinor) angezeigt. Es kommen dann schon die therapeutischen Gesichtspunkte in Betracht, die im Kapitel über die chronische Hepatitis erörtert werden.

Tritt wieder ein Rezidiv auf, so kommen alle Maßnahmen, die für das akute Stadium besprochen wurden, erneut in Anwendung.

Auch wenn eine Hepatitis ganz ausgeheilt ist, muß eine Prophylaxe in der nächsten Zeit getrieben werden, um nicht durch neue Schädlichkeiten das Leberparenchym anzugreifen. Vor allem ist für die Zeit eines Jahres jeglicher Alkoholkonsum zu verbieten. Aber auch lebertoxische Stoffe müssen unter allen Umständen vermieden werden, so an Medikamenten z. B. Atophan oder Atophanderivate, Chloroform, Narkotika, Barbiturate usw.

Die manchmal in der Rekonvaleszenz noch lange Zeit bestehende Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit habe ich vielfach unter Behandlung mit Glutaminsäure sich bessern sehen. Bestehen noch Magen- und Pankreasstörungen, so bedürfen diese spezieller Therapie wie auch die Cholecystopathien, die im Anschluß an eine akute Hepatitis sich entwickeln können.

IV. Die chronische Hepatitis

Das Krankheitsbild der chronischen Hepatitis erfordert heutzutage in steigendem Maße ein erhöhtes Interesse. Bei dem vermehrten Auftreten der akuten Hepatitis kann es nicht ausbleiben, daß ein Teil dieser Fälle in direktem Übergang oder auch mit einem unerkannt bleibenden Latenzstadium im Lauf der Jahre in das chronische Stadium der Krankheit hinüberglitet. Auf diese Möglichkeiten wurde schon bei der Besprechung des Krankheitsbilds der akuten Hepatitis hingewiesen. Dabei sei auf das Verlaufsschema von Bloomfield hingewiesen (Abb. 22), das zeigt, daß ein Teil der akuten Fälle mehr oder weniger lang unterschwellig verlaufen kann, ohne unterhalb der Schwelle die klinische Erscheinungen macht, also der ärztlichen Feststellung entgehen kann. Tatsächlich sehen wir gar nicht so selten solche Fälle, die angeblich aus voller Gesundheit heraus mit dem Erscheinungsbild einer chronischen Hepatitis erkranken und bei denen nur nach eingehender anamnestischer Befragung zu ermitteln ist, daß sie in früheren Jahren selbst vor Jahrzehnten ein Gelbsuchtstadium durchgemacht haben, das sie vielfach vergessen, vielfach auch als bedeutungslos unterbewertet haben, weil es damals keine Beschwerden machte und sie in ihrer Leistungsfähigkeit nicht behinderte. Es unterstreicht die Tatsache, daß gerade die wenig beachteten Fälle und daher auch meist nicht oder ungenügend behandelten Fälle Gefahr laufen, später einmal erneut mit einer Hepatitis zu erkranken, die dann schon das Gepräge einer chronischen trägt. Das schließt nicht aus, daß auch intensiv nach allen Regeln der Kunst behandelte Fälle vor allem wenn sie schwer oder rezidivierend verlaufen sind, trotz aller

Vorsichtsmaßnahmen in therapeutischer Hinsicht in das chronische Stadium übertreten, wie das schon früher betont wurde

Im Gegensatz zu solchen mehr oder weniger leicht erkennbaren Übergängen aus dem akuten in das chronische Stadium gibt es aber auch eine Gruppe von Fällen, die nach dem *Bloomfieldschen* Schema konstant unterschwellig verlaufen sind und eines Tages erst spät die klinisch erkennbare Schwelle überschreiten und als primäre chronische Hepatitis in Erscheinung treten, ohne daß sich ein vorausgegangenes akutes Stadium nachweisen läßt. Wir werden in dem Abschnitt über die Lebercirrhose wieder dieser latenten Verlaufsform begegnen, die sowohl hier wie dort nur Vermutungen zuläßt. Im Falle der chronischen Hepatitis ist die Schwelle der klinischen Erkennbarkeit schon in einem früheren Zeitpunkt überschritten als bei der Lebercirrhose, mit dem Vorteil, daß die Prognose infolge der früher möglichen therapeutischen Beeinflussung ungleich günstiger ist als bei dieser. Man geht wohl nicht fehl, wenn man einen nicht unbeträchtlichen Teil solcher latent verlaufender Fälle auf ein vorausgegangenes anikterisches Stadium einer Hepatitis zurückführt, wobei nachtraglich oft nicht mehr sicher zu entscheiden ist, ob es sich um eine Virushepatitis oder eine toxische Hepatitis mit ihren verschiedenen Ätiologieformen gehandelt hat. Bei der weiten Verbreitung der Virushepatitis sowohl in der epidemischen wie der hamatogenen Form und unserer Kenntnis von der Häufigkeit solcher anikterischer Formen liegt eine solche Annahme durchaus im Bereich der Möglichkeit.

Die Angaben über die Häufigkeit anikterischer Formen anläßlich Epidemien von Virushepatitis schwanken in der Literatur zwischen 8 und 50% der Zahlen der ikterischen Formen (*Williams, Cantacuzène, Reuerts, Siede*). Nimmt man dazu noch die voraussichtlich auch nicht kleinen Zahlen von sporadischem Vorkommen anikterisch verlaufender Virushepatitiden, so kommt man auf ganz stattliche Zahlen, die immerhin das Auftreten chronischer Hepatitiden mit verborgen gebliebenem Anfangsstadium erklären können. Sichere Zahlenangaben sind natürlich in dieser Beziehung nicht zu erwarten. Eine anikterisch verlaufende Hepatitis kann nach den pathologisch anatomischen Befunden (*Axenfeld und Brass, Thaler u. a.*) genau so schwere Veränderungen wie eine ikterisch gewordene aufweisen, also auch zum Übergang in chronische Formen tendieren. Nimmt man dazu, daß gerade eine anikterische Hepatitis meist übersehen wird und daher therapeutisch keine Berücksichtigung findet, dann kann nicht wundernehmen, daß solche Fälle in vieler Hinsicht sogar starker gefährdet sein müssen als eine sorgfältig behandelte ikterische Form.

Die Frage, ob bei der chronischen Hepatitis noch immer ein Virus vorliegt, das für die chronischen Entzündungsprozesse verantwortlich zu machen ist, bleibt nach wie vor ungeklärt. Freiwilligenversuche, die früher von *Neeffe* u. Mitarb. durchgeführt wurden, haben keine sichere Entscheidung, aber allerdings auch keinen Gegenbeweis erbracht (*Gellis und Janeway*). *Stokes* wirft neuerdings die Frage auf, ob das Virus in der Leber selbst bleibt oder aber mit der Galle in den Darm ausgeschieden wird in der Darmschleimhaut abgelagert bleibt, Verdauungsstörungen verursacht und von da aus direkt oder durch Toxinresorption wieder auf die Leber zurückwirkt. Ob aber diese gewissermaßen den alten katarthalschen Ikterus von

Eppinger wieder aufleben lassenden theoretischen Überlegungen von Stokes zu treffen muß dahingestellt bleiben. Andererseits besteht sicher die Möglichkeit daß auch ohne Viruseinwirkung deren chronisches Weiterbestehen ja sehr fraglich sein muß bakterielle und toxische Noxen bei langdauernder Einwirkung zu einem chronisch werdenden Schwelen der Entzündungsprozesse und damit im Endbild zu dem Zustandsbild der chronischen Hepatitis führen können. Dafür sprechen nicht nur die Beobachtungen daß schon eine interkurrente Angina oder eine sonstige bakterielle Erkrankung eine Verschlimmerung oder ein Rezidiv auslösen können sondern auch die Beobachtungen bei der Aureomycintherapie subakuter oder subchronischer Fälle amerikanischer Autoren die nur mit einer Beeinflussung sekundärer bakterieller Infektionen erklärbar sind. Dazu kommen noch abakterielle Schädigungen zusätzlicher Art wie Alkoholeinwirkung Ernährungsschaden chronische Vergiftungen mit Chemikalien oder Metallen die zumal wenn sie eine schon primär geschädigte Leber treffen leicht zu einem zunächst nur latenten und sowohl für den Kranken wie für den Arzt noch nicht erkennbaren Stadium führen aber eines Tages, sobald Beschwerden auftreten und sich ein klinischer Befund erheben läßt schon die Zeichen eines chronischen Zustandes bieten können.

Abseits von der Virusgenese können — nach unseren heutigen Kenntnissen sicher nur zu einem kleinen Teil — auch toxische Einflüsse allein zu einem infektiös verlaufenden Zustandsbild führen das in mehr oder weniger langer Zeit in die chronische Hepatitis mündet. Darunter sind alle Infektionen und Toxine zu rechnen die bei der Entstehung der akuten Hepatitis eine Rolle spielen. Sie sollen nicht mehr eigens erwähnt werden um eine Wiederholung zu vermeiden. Auch die Cholangiohepatitis gehört in diese Reihe nachdem wir wissen daß mit der chronischen Cholangitis auch eine chronisch werdende Hepatitis verbunden sein kann. Darunter sollen nicht die häufigen sekundären Cholangitiden verstanden werden die auf dem Boden einer abklingenden Hepatitis entstehen (Stöckinger, Scharpf) aber als Komplikationen für das Weiterschwelen eines entzündlich infektiösen Prozesses nicht unwesentlich sind wie noch ausgeführt werden wird. Alkoholismus und Ernährungsschaden spielen wohl als primäre Schädigungen für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis keine entscheidende Rolle. Der Weg dieser Schädigungen geht eher über die Fettleber zur Cirrhose unter Umgehung der chronischen Hepatitis die höchstens als kurzes Übergangsstadium durchlaufen wird.

1. Bergmann faßte das was wir heute als chronische Hepatitis bezeichnen zum Teil unter dem Begriff der „latenten Hepatopathie“ zusammen. Nach Strehler ist die latente diffuse Hepatopathie identisch mit dem was französische Autoren als „les petits signes de l'hépatisme“ (Calinard) oder „petite insuffisance hépatique“ (Fleissinger) und angelsächsische Autoren als das „posthepatitische Syndrom“ bezeichnet haben. Alle diese Begriffe basieren auf den klinischen Erscheinungen und dem Ausfall der einen oder anderen Funktionsprüfung sind aber nicht untermauert mit direkten histopathischen Befunden. In dieser Beziehung haben uns nun die durch Biopsie ermöglichten histologischen Untersuchungen eine so erhebliche Erweiterung unserer Kenntnisse gebracht daß wir den weiten Umkreis dieser Veränderungen besser als früher übersehen können und auch bei relativ symptomarmen Zuständen feststellen können daß chronische Veränderungen vorliegen. Wir werden im Ver-

Vorsichtsmaßnahmen in therapeutischer Hinsicht in das chronische Stadium übertreten, wie das schon früher betont wurde

Im Gegensatz zu solchen mehr oder weniger leicht erkennbaren Übergängen aus dem akuten in das chronische Stadium gibt es aber auch eine Gruppe von Fällen die nach dem Bloomfieldschen Schema konstant unterschwellig verlaufen sind und eines Tages erst spät die klinisch erkennbare Schwelle überschreiten und als primär chronische Hepatitis in Erscheinung treten, ohne daß sich ein vorausgegangenes akutes Stadium nachweisen läßt. Wir werden in dem Abschnitt über die Lebercirrhose wieder dieser latenten Verlaufsform begegnen, die sowohl hier wie dort nur Vermutungen zuläßt. Im Falle der chronischen Hepatitis ist die Schwelle der klinischen Erkennbarkeit schon in einem früheren Zeitpunkt überschritten als bei der Lebercirrhose, mit dem Vorteil, daß die Prognose infolge der früher möglichen therapeutischen Beeinflussung ungleich günstiger ist als bei dieser. Man geht wohl nicht fehl, wenn man einen nicht unbeträchtlichen Teil solcher latent verlaufender Fälle auf ein vorausgegangenes anikterisches Stadium einer Hepatitis zurückführt, wobei nachtraglich oft nicht mehr sicher zu entscheiden ist, ob es sich um eine Virushepatitis oder eine toxische Hepatitis mit ihren verschiedenen Ätiologieformen gehandelt hat. Bei der weiten Verbreitung der Virushepatitis sowohl in der epidemischen wie der hamatogenen Form und unserer Kenntnis von der Häufigkeit solcher anikterischer Formen liegt eine solche Annahme durchaus im Bereich der Möglichkeit.

Die Angaben über die Häufigkeit anikterischer Formen anlässlich Epidemien von Virushepatitis schwanken in der Literatur zwischen 8 und 50% der Zahlen der ikterischen Formen (Williams, Cantacuzene, Reuerts, Siede). Nimmt man dazu noch die voraussichtlich auch nicht kleinen Zahlen von sporadischem Vorkommen anikterisch verlaufender Virushepatitiden, so kommt man auf ganz stattliche Zahlen die immerhin das Auftreten chronischer Hepatitiden mit verborgen gebliebenem Anfangsstadium erklären können. Sichere Zahlenangaben sind natürlich in dieser Beziehung nicht zu erwarten. Eine anikterisch verlaufende Hepatitis kann nach den pathologisch anatomischen Befunden (Axenfeld und Brass, Thaler u. a.) genau so schwere Veränderungen wie eine ikterisch gewordene aufweisen, also auch zum Übergang in chronische Formen tendieren. Nimmt man dazu, daß gerade eine anikterische Hepatitis meist übersehen wird und daher therapeutisch keine Berücksichtigung findet, dann kann nicht wundernehmen daß solche Fälle in vieler Hinsicht sogar starker gefährdet sein müssen als eine sorgfältig behandelte ikterische Form.

Die Frage, ob bei der chronischen Hepatitis noch immer ein Virus vorliegt, das für die chronischen Entzündungsprozesse verantwortlich zu machen ist, bleibt nach wie vor ungeklärt. Freiwilligenversuche, die früher von Neeff u. Mitarb. durchgeführt wurden, haben keine sichere Entscheidung, aber allerdings auch keinen Gegenbeweis erbracht (Gellis und Janeway). Stokes wirft neuerdings die Frage auf, ob das Virus in der Leber selbst bleibt oder aber mit der Galle in den Darm ausgeschieden wird in der Darmschleimhaut abgelagert bleibt, Verdauungsstörungen verursacht und von da aus direkt oder durch Toxinesorption wieder auf die Leber zurückwirkt. Ob aber diese gewissermaßen den alten katarrhalischen Ikterus von

Eppinger wieder aufleben lassenden theoretischen Überlegungen von Stokes zu treffen muß dahingestellt bleiben. Andererseits besteht sicher die Möglichkeit daß auch ohne Viruseinwirkung deren chronisches Weiterbestehen ja sehr fraglich sein muß bakterielle und toxische Noxen bei langdauernder Einwirkung zu einem chronisch werdenden Schwelen der Entzündungsprozesse und damit im Endbild zu dem Zustandsbild der chronischen Hepatitis führen können. Dafür sprechen nicht nur die Beobachtungen, daß schon eine interkurrente Angina oder eine sonstige bakterielle Erkrankung eine Verschlimmerung oder ein Rezidiv auslösen können sondern auch die Beobachtungen bei der Aureomycintherapie subakuter oder subchronischer Fälle amerikanischer Autoren die nur mit einer Beeinflussung sekundärer bakterieller Infektionen erklärbar sind. Dazu kommen noch abakterielle Schädigungen zusätzlicher Art wie Alkoholeinwirkung Ernährungsschäden chronische Vergiftungen mit Chemikalien oder Metallen die zumal wenn sie eine schon primär geschädigte Leber treffen leicht zu einem zunächst nur latenten und sowohl für den Kranken wie für den Arzt noch nicht erkennbaren Stadium führen aber eines Tages sobald Beschwerden auftreten und sich ein klinischer Befund erheben läßt schon die Zeichen eines chronischen Zustandes bieten können.

Außerhalb von der Virusgenese können — nach unseren heutigen Kenntnissen sicher nur zu einem kleinen Teil — auch toxische Einflüsse allein zu einem aniktersch verlaufenden Zustandsbild führen das in mehr oder weniger langer Zeit in die chronische Hepatitis mündet. Darunter sind alle Infektionen und Toxine zu rechnen die bei der Entstehung der akuten Hepatitis eine Rolle spielen. Sie sollen nicht mehr eigens erwähnt werden um eine Wiederholung zu vermeiden. Auch die Cholangiohepatitis gehört in diese Reihe nachdem wir wissen daß mit der chronischen Cholangitis auch eine chronisch werdende Hepatitis verbunden sein kann. Darunter sollen nicht die häufigen sekundären Cholangitiden verstanden werden die auf dem Boden einer abklingenden Hepatitis entstehen (Stockinger Scharpff) aber als Komplikationen für das Weiterschwelen eines entzündlich infektiösen Prozesses nicht unwesentlich sind wie noch ausgeführt werden wird. Alkoholismus und Ernährungsschaden spielen wohl als primäre Schädigungen für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis keine entscheidende Rolle. Der Weg dieser Schädigungen geht eher über die Fettkübel zur Cirrhose unter Umgehung der chronischen Hepatitis die höchstens als kurzes Übergangsstadium durchlaufen wird.

1. Bergmann faßte dies was wir heute als chronische Hepatitis bezeichnen zum Teil unter dem Begriff der „latenten Hepatopathie“ zusammen. Nach Strehler ist die latente diffuse Hepatopathie identisch mit dem was französische Autoren als „les petits signes de l'hépatisme“ (Glenard) oder „petite insuffisance hépatique“ (Fussinger) und angelsächsische Autoren als das „posthepatitische Syndrom“ bezeichnet haben. Alle diese Begriffe basieren auf den klinischen Erscheinungen und dem Ausfall der einen oder anderen Funktionsprüfung sind aber nicht untermauert mit direkten biopsischen Befunden. In dieser Beziehung haben uns nun die durch Biopsie ermöglichten histologischen Untersuchungen eine so erhebliche Erweiterung unserer Kenntnisse gebracht daß wir den weiten Umkreis dieser Veränderungen besser als früher überschauen können und auch bei relativ symptomarmen Zuständen feststellen können daß chronische Veränderungen vorliegen. Wir werden im Ver-

lauf unserer Besprechung feststellen können, daß, wie bei den Verlaufsformen akuten Prozesse, auch bei den chronischen nicht immer entzündliche Momente herrschen, sondern daß vielfach degenerative Prozesse im pathologisch-anatomischen Bilde im Vordergrund stehen. Das kann uns nicht abhalten, klinisch an dem Bilde der chronischen Hepatitis festzuhalten und nicht von Hepatopathie zu sprechen, wenn wir den ganzen Ablauf des Krankheitsstadiums im Auge behalten, und immer wieder, wenigstens wenn es sich um fortschreitende Zustände handelt, den Wechsel von entzündlichen mit rein degenerativen Zustandsbildern die Regel ist. Die Unterscheidung einer subchronischen von einer chronischen Form kann auch nicht wesentlich erscheinen, wenn wir unter der einen die frühesten Erscheinungsformen, unter der anderen jedoch den schon fortgeschrittenen, ausgeprägten Zustand verstehen. Die pathologisch-anatomischen Vorgänge sind dieselben, stets kann es sich um Varianten handeln.

Wie die Verhältnisse bei den anamnestischen Angaben über die Ätiologie der chronischen Hepatitis liegen, geht einigermaßen aus den Ermittlungen des Materials meiner Klinik hervor. Danach waren unter 150 Fällen von klinisch und biopsisch nachgewiesener chronischer Hepatitis in 101 Fällen eine früher verlaufene Virushepatitis, in 14 Fällen eine toxische Hepatitis nachzuweisen. In 35 Fällen war kein Anhalt für die Ätiologie zu finden.

A. Die Klinik der chronischen Hepatitis

Die subjektiven Beschwerden. Die klinische Diagnose einer chronischen Hepatitis gründet sich neben den anamnestischen Daten, die oben schon erwähnt wurden, aber auch grundlich im Stiche lassen können, und neben dem Befund einer Lebervergrößerung vielfach entscheidend auf den typischen subjektiven Beschwerdekomples. Wenn dieser auch in seinen Grundzügen mit der schon von Bergmeyer als allgemeingültig für alle Lebererkrankungen, speziell auch den Prodromalstadien der akuten Hepatitis angegebenen Beschwerdekongstellaton übereinstimmt, so ist doch bemerkenswert, daß auch die subjektive Beschwerde einen chronischen Charakter aufweist und schon seit Wochen, Monaten, ja selbst Jahren bestehen kann. Es sind nicht nur charakteristische Leberbeschwerden, sondern viele auch unbestimmte, vieldeutige Beschwerden, die nicht direkt auf die Leber hinweisen. So können z. B. Klagen über Kopfschmerzen und sonstige nervöse Beschwerden, Unlust, Unruhe oder auch gedrückte Stimmung vorherrschen, die Gedanken an eine chronische Infektion nahelegen oder bei oberflächlicher Untersuchung zur Diagnose einer Hypochondrie oder vegetativen Dystonie verleiten.

Vielach konzentrieren sich aber die subjektiven Symptome der Kranken mit chronischer Hepatitis auf folgende Beschwerden: Druckgefühl in der Lebergegend, allem bei Tiefatmung, wobei auch das Druckgefühl in die rechte Thoraxseite lokalisiert werden kann oder sich in einem unbehaglichen Druck im Rücken oder Lumbalgegend äußert, gastrointestinalen Beschwerden, wie Aufstoßen, Blähungsneigung, Übelkeit, Appetitlosigkeit, vielfach auch eine intensive Intoleranz gegen fette Speisen und Alkohol. Dazu kommen nicht selten Kollern im Bauch, Aufgetriebensein des Leibes und gelegentlich auch krampfartige Bauchschmerzen.

verschiedenartiger Lokalisation. Der Stuhlgang ist unregelmäßig in wechselnden Perioden von Obstipation mit solchen von Durchfällen ab. Dabei können an ein oder zwei Tagen auffallend helle Stühle manchmal auch sauer garend entleert werden ein anderes Mal wieder auffallend dunkle Stühle eine Erscheinung die mit Unregelmäßigkeiten der Gallenentleerung erklärt werden muß. Des weiteren klagen meist alle Kranken über leichte Ermüdbarkeit ein Gefühl des Abgeschlagenseins nach irgendwie nennenswerter körperlicher und auch geistiger Beanspruchung und über ein Gefühl der Schläppheit so daß sie nur mit Mühe ihre gewohnte Tätigkeit ausüben können und leicht zu einem Versagen neigen. Gerade bei Belastungen kommt es leicht zu vasomotorischen Erscheinungen wie Schwindel und Schweißneigung manchmal auch Herzklopfen und Wallungen mit vasomotorischer Rötung der Haut manchmal auch Urticarieneigung. Selten dagegen klagen die Kranken über Juckreiz. Mit allen diesen mannigfachen Beschwerden können sich auch die schon oben erwähnten nervösen und psychischen Störungen einstellen und zu depressiven aber auch reizbaren Zuständen führen in schweren Fällen selbst zu Verwirrheitszuständen.

Diese Beschwerden können abwechseln in Intensität und Gehalt. Einen Tag über herrschen die einen Beschwerden vor an einem anderen Tag tauchen wieder andere auf. Dann können wieder Zeiten relativer Beschwerdefreiheit kommen ganz ohne jede Beschwerde fühlt sich kein Kranker und wenn es nur die leichte Ermüdbarkeit ist die ihn darauf hinweist daß er nicht auf der Höhe ist. Manchmal nehmen jedoch die Beschwerden stetig zu und die Leistungsfähigkeit nimmt in einem solchen Grade ab daß der Kranke notgedrungen einen Arzt aufsucht.

An objektiven Symptomen stellt manchmal die Untersuchung nur eine Vergrößerung der Leber fest. Die Konsistenz der Leber ist vermehrt sie fühlt sich mehr oder weniger hart an wobei der Lebertrand meist abgestumpft ist aber keine Einkerbungen aufweist. Auch die Leberoberfläche ist durchaus glatt und zeigt noch keine hochgradige Unebenheit. Bei den Fällen bei denen man den Übergang aus dem Stadium der akuten Hepatitis in die chronische Form verfolgen kann fällt meist auf daß die frühere weichere Beschaffenheit der Leber mit der Länge der Zeit in eine Induration übergeht und die anfängliche Leberschwellung nicht zurückgegangen ist sondern eher zugenommen hat. Dieser allmähliche Übergang der Konsistenz der Leber läßt sich natürlich in den wenigsten Fällen feststellen. Die Fälle die schon vor Jahren ihre akute Hepatitis durchgemacht haben und die bei den eine vorausgegangene Erkrankung nicht bekannt war kommen schon mit der deutlich vergrößerten und verhärteten Leber zur Untersuchung. Dabei ist es auffällig wie wenigen von ihnen diese Beschaffenheit ihrer Leber bewußt geworden ist was der Beobachtung entspricht daß die Leber bei der Palpation nicht oder höchstens bei stärkster Palpation schmerzhaft ist. Viele Kranke sind erstaunt wenn man sie darauf aufmerksam macht daß sie eine vergrößerte Leber haben. Sie kommen meist mit dem Gedanken in der Sprechstunde ein Magendarmleiden zu haben oder an einer unbekannten zehrenden Infektion zu leiden bei älteren Menschen kann es auch Krebsanast sein die sie zum Arzt führt.

Dabei ist der Allgemeinzustand vielfach nicht erheblich veranletzt. Wennschon bei manchen eine schlechte und fahle Gesichtsfarbe auffällt. Deutlicher Ikterus besteht

lauf unserer Besprechung feststellen können, daß, wie bei den Verlaufsformen der akuten Prozesse, auch bei den chronischen nicht immer entzündliche Momente vorherrschen, sondern daß vielfach degenerative Prozesse im pathologisch anatomischen Bilde im Vordergrund stehen. Das kann uns nicht abhalten, klinisch an dem Begriff der chronischen Hepatitis festzuhalten und nicht von Hepatopathie zu sprechen, wenn wir den ganzen Ablauf des Krankheitsstadiums im Auge behalten, in dem immer wieder, wenigstens wenn es sich um fortschreitende Zustände handelt, ein Wechsel von entzündlichen mit rein degenerativen Zustandsbildern die Regel ist. Die Unterscheidung einer subchronischen von einer chronischen Form kann uns auch nicht wesentlich erscheinen, wenn wir unter der einen die frühesten Erscheinungsformen, unter der anderen jedoch den schon fortgeschrittenen, ausgebildeten Zustand verstehen. Die pathologisch anatomischen Vorgänge sind dieselben, höchstens kann es sich um Varianten handeln.

Wie die Verhältnisse bei den anamnestischen Angaben über die Ätiologie einer chronischen Hepatitis liegen, geht einigermaßen aus den Ermittlungen des Zahlenmaterials meiner Klinik hervor. Danach waren unter 150 Fällen von klinisch und biopsisch nachgewiesener chronischer Hepatitis in 101 Fällen eine früher voraus gegangene Virushepatitis, in 14 Fällen eine toxische Hepatitis nachzuweisen, in 35 Fällen war kein Anhalt für die Ätiologie zu finden.

A. Die Klinik der chronischen Hepatitis

Die subjektiven Beschwerden. Die klinische Diagnose einer chronischen Hepatitis gründet sich neben den anamnestischen Daten, die oben schon erwähnt wurden, aber auch grundlich im Stiche lassen können, und neben dem Befund einer Lebervergrößerung, vielfach entscheidend auf den typischen subjektiven Beschwerdenkomplex. Wenn dieser auch in seinen Grundzügen mit der schon von *Bergmann* als allgemeingültig für alle Lebererkrankungen, speziell auch den Prodromal und Frühstadien der akuten Hepatitis angegebenen Beschwerdekongstellation übereinstimmt, so ist doch bemerkenswert, daß auch die subjektive Beschwerde einen chronischen Charakter aufweist und schon seit Wochen, Monaten, ja selbst Jahren bestehen kann. Es sind nicht nur charakteristische Leberbeschwerden, sondern vielfach auch unbestimmte, vieldeutige Beschwerden, die nicht direkt auf die Leber hinweisen. So können z. B. Klagen über Kopfschmerzen und sonstige nervöse Beschwerden, Unlust, Unruhe oder auch gedrückte Stimmung vorherrschen, die den Gedanken an eine chronische Infektion nahelegen oder bei oberflächlicher Untersuchung zur Diagnose einer Hypochondrie oder vegetativen Dystonie verleiten.

Vielmehr konzentrieren sich aber die subjektiven Symptome der Kranken mit chronischer Hepatitis auf folgende Beschwerden: Druckgefühl in der Lebergegend, vor allem bei Tiefatmung, wobei auch das Druckgefühl in die rechte Thoraxseite lokalisiert werden kann oder sich in einem unbehaglichen Druck im Rücken oder der Lumbalgegend äußert, gastrointestinalen Beschwerden, wie Aufstoßen, Blähungsneigung, Übelkeit, Appetitlosigkeit, vielfach auch eine intensive Intoleranz gegen fette Speisen und Alkohol. Dazu kommen nicht selten Kollern im Bauch, Aufgetriebensein des Leibes und gelegentlich auch krampfartige Bauchschmerzen mit

verschiedenartiger Lokalisation. Der Stuhlgang ist unregelmäßig es wechseln Perioden von Obstipation mit solchen von Durchfällen ab. Dabei können an ein oder zwei Tagen auffallend helle Stühle manchmal auch sauer garend entleert werden ein anderes Mal wieder auffallend dunkle Stühle eine Erscheinung die mit Unregelmäßigkeiten der Gallenentleerung erklärt werden muß. Des weiteren klagen meist alle Kranken über leichte Ermüdbarkeit ein Gefühl des Abgeschlagenseins und irgendwie nennenswerter körperlicher und auch geistiger Beanspruchung und über ein Gefühl der Schläppheit so daß sie nur mit Mühe ihre gewohnte Tätigkeit ausüben können und leicht zu einem Versagen neigen. Gerade bei Belastungen kommt es leicht zu vasomotorischen Erscheinungen wie Schwindel und Schweißneigung manchmal auch Herzklopfen und Wallungen mit vasomotorischer Rotung der Haut manchmal auch Urticariaeigung. Selten dagegen klagen die Kranken über Juckreiz. Mit allen diesen mannigfachen Beschwerden können sich auch die schon oben erwähnten nervösen und psychischen Störungen einstellen und zu depressiven aber auch reizbaren Zuständen führen in schweren Fällen selbst zu Verwirrheitszuständen.

Diese Beschwerden können abwechseln in Intensität und Gehalt. Einen Tag über herrschen die einen Beschwerden vor an einem anderen Tag tauchen wieder andere auf. Dann können wieder Zeiten relativer Beschwerdefreiheit kommen ganz ohne jede Beschwerde fühlt sich kein Kranker und wenn es nur die leichte Ermüdbarkeit ist die ihn darauf hinweist daß er nicht auf der Höhe ist. Manchmal nehmen jedoch die Beschwerden stetig zu und die Leistungsfähigkeit nimmt in einem solchen Grade ab daß der Kranke gezwungen einen Arzt aufsucht.

An objektiven Symptomen stellt manchmal die Untersuchung nur eine Vergrößerung der Leber fest. Die Konsistenz der Leber ist vermehrt sie fühlt sich mehr oder weniger hart an wobei der Lebertrand meist abgestumpft ist aber keine Einkerbungen aufweist. Auch die Leberoberfläche ist durchaus glatt und zeigt noch keine hockrige Unebenheit. Bei den Fällen bei denen man den Übergang aus dem Stadium der akuten Hepatitis in die chronische Form verfolgen kann fällt meist auf daß die frühere weichere Beschaffenheit der Leber mit der Länge der Zeit in eine Induration übergeht und die anfängliche Leberschwellung nicht zurückgegangen ist sondern eher zugenommen hat. Dieser allmähliche Übergang der Konsistenz der Leber läßt sich natürlich in den wenigsten Fällen feststellen. Die Fälle die schon vor Jahren ihre akute Hepatitis durchgemacht haben und die bei den eine vorausgegangene Erkrankung nicht bekannt war kommen schon mit der deutlich vergrößerten und verhärteten Leber zur Untersuchung. Dabei ist es auffällig wie wenigen von ihnen diese Beschaffenheit ihrer Leber bewußt geworden ist, was der Beobachtung entspricht daß die Leber bei der Palpation nicht oder höchstens bei stärkster Palpation schmerzhaft ist. Viele Kranke sind erstaunt wenn man sie darauf aufmerksam macht daß sie eine vergrößerte Leber haben. Sie kommen meist mit dem Gedanken in die Sprechstunde ein Magendarmleiden zu haben oder an einer unbekannten zehrenden Infektion zu leiden bei älteren Menschen kann es auch Krebsangst sein die sie zum Arzt führt.

Dabei ist der Allgemeinzustand vielfach nicht erheblich verändert wenngleich bei manchen eine schlechte und fahle Gesichtsfarbe auffällt. Deutlicher Ikterus besteht

so gut wie nie, es sei denn, daß einige der Kranken einen leicht gelblichen Schein ihrer Konjunktiven erkennen lassen. Intermittierender Ikterus gehört nur einer Gruppe spezieller Formen der chronischen Hepatitis zu, die noch zu besprechen sein wird. Sonst tritt Ikterus nur bei schweren fortschreitenden Fällen mit akuten Reziden auf, also Mischformen, nicht der reinen chronischen Hepatitis. Hautveränderungen, auch solche allergischer Herkunft, sind relativ selten. Auch Sternchenfiguren können nur gelegentlich beobachtet werden, sie gehören mehr den Formen der Cirrhose oder des Übergangs in diese an. Das Körpergewicht braucht nicht reduziert zu sein, doch pflegt meist eine Gewichtsabnahme bei den Kranken aufzutreten, die über ausgesprochene Magendarmerscheinungen und Appetitlosigkeit zu klagen haben, wenngleich dies nicht in dem Maße der Fall zu sein pflegt, wie bei den ausgesprochenen Cirrhosen. Auch Ödeme an den Beinen treten so lange nicht auf, als sich nicht Störungen des Portalkreislaufs bei den schweren Verlaufsformen eingestellt haben.

Die Milz ist in diesem Stadium der chronischen Hepatitis meist vergrößert und derb zu fühlen, wenn auch manchmal nur durch Perkussion festzustellen.

Drüsenvergrößerungen sind von einzelnen Autoren bei der chronischen Hepatitis beobachtet worden, sie sind aber so selten, daß sie meines Erachtens nicht als typisch für das Krankheitsbild gelten können. Auch Palmarerythem kann zuweilen festgestellt werden, aber eher bei den Fällen, die zum Übergang in die Cirrhose neigen. Röntgenologisch können, ebenso wie bei den anderen Lebererkrankungen, Peristaltik und Tonusschwankungen im Duodenum festgestellt werden. Auch diese sind nach den Feststellungen meiner Klinik (Gfrörer) nicht charakteristisch für die chronische Hepatitis, sondern ein Begleitsymptom vegetativer Art, das auch bei vielerlei anderen Krankheitsformen vorkommt. Auch am übrigen Magendarmkanal können dyskinetische Störungen nachweisbar sein. Von Jahn wird die Leber als Ursache für die Entstehung mancher Magengeschwüre verantwortlich gemacht. Ich habe bei eifriger Suche nach einem solchen hepatogenen Ulcus nie beweisende Tatsachen finden können. Im Gegenteil scheint mir die Theorie v. Bergmanns naheliegender, toxische Einflüsse von einem chronischen Magenulcus aus auf die Leber anzunehmen, obwohl auch hierfür Beweise schwer oder gar nicht zu erbringen sind.

Herz und Kreislauf können wie bei jeder nennenswerten Lebererkrankung in Mitleidenschaft gezogen sein, und nicht selten findet sich im Ekg das Bild einer Myokardose als Zeichen der Beeinflussung des Gesamtkörpers.

Laboratoriumsbefunde. Im Urin findet sich immer in schwankendem Grade eine Vermehrung des Urobilinogens, jedoch kein Bilirubin. Die Stühle sind wechselnd gefärbt, wie schon oben ausgeführt wurde, aber nie acholisch. Der Bilirubingehalt des Serums ist meist hochnormal oder leicht erhöht, aber die Werte übersteigen selten den Schwellenwert von 2 mg%, wenn es sich nicht um die Fälle von intermittierender Hyperbilirubinämie handelt. Fälle mit Ansteigen des Bilirubins im Serum und zunehmendem Ikterus bedürfen einer speziellen Prüfung, da es sich dabei kaum um unkomplizierte Fälle handeln wird.

Die Blutsenkung ist vielfach normal, wenn sie beschleunigt ausfällt, ist wie bei der akuten Hepatitis anzunehmen, daß neu aufflammende Entzündungsprozesse vorherrschen.

Die *Labilitätsproben* fallen meist mehr oder weniger positiv aus vor allem die Takata Reaktion die Grossche Reaktion und der Thymoltest Für die Praxis genügt meist eine von diesen Proben Die *Belastungsproben* wie die Galaktoseprobe oder die Hippursäurebelastung können dabei einwandfrei negativ ausfallen Natürlich kommen Schwankungen in der einen oder anderen Richtung vor Ausschlaggebend ist daß die Parenchymproben im Vergleich zur Cirrhose hier ungleich stärkere Ausschläge geben gegenüber dem Vollbild der akuten Hepatitis jedoch Differenzen aufweisen die mit Ausdehnung und Art der Parenchymschädigung zusammenhängen Gleichwohl kann es auch bei der chronischen Hepatitis vorkommen daß die Funktionsprüfungen völlig im Stich lassen wenn die Veränderungen nicht diffus sind sondern ausreichende Lebergebiete freilassen

Im *Blutweißbild* kann sich die chronische Hepatitis in einem Absinken der Gesamterweißwerte bemerkbar machen wie dies Strohe beim Übergang von akuten Stadien in chronische feststellte Allerdings wird dieses Absinken nicht so exzessive Grade annehmen wie bei den Cirrhosen mit Ascitesbildung Ausnahmen davon können allerdings die Fälle machen bei denen schon ein präcirrhotischer Übergang droht und die schon die beginnenden Zeichen einer Portalkreislaufstörung aufweisen Viel charakteristischer als die Gesamterweißwerte ist in dieser Richtung das Verhalten der einzelnen Eiweißfraktionen Die Mittelstellung der chronischen Hepatitis zwischen der akuten Hepatitis und den Cirrhosen zeigt sich in einer leichten aber schon deutlichen Senkung der Albuminfraktion und einer Zunahme des Globulins während α und β Globuline kaum Abweichungen von der Norm aufweisen

Im ganzen ist also das Bild einer chronischen Hepatitis relativ symptomarm Ihre Feststellung beruht auf den anamnestischen Daten dem Befund einer Leber und Milzvergrößerung und dem unterschiedlichen Ausfall einer oder der anderen Funktionsprüfung Viele derartige Fälle lassen die Frage offen ob es sich noch um eine akute Veränderung der Leber oder schon um eine Cirrhose handelt oder ob eine andersartige Lebererkrankung vorliegt Eine einwandfreie Klärung ist in solchen Fällen nur durch die biopsischen Methoden zu erwarten

Bei der *Laparoskopie* zeigt sich dann daß die Leber im ganzen geschwollen ist und eine vermehrte Konsistenz aufweist Bei der Punktion zeigt sich ein deutlicher Widerstand gegen das Eindringen der Punktionskanüle Die Oberfläche der Leber ist nicht mehr glatt sondern zeigt einen welligen Charakter wobei die Wellen taler manchmal tiefer verlaufen und eine deutliche Buckelung erzeugen in manchen Fällen auch nur eine ganz leichte Kräuselung der Oberfläche bedingen Eine ausgesprochene hellrote Föckerung ist auf alle Fälle verdächtig auf einen Übergang in Cirrhose Die Farbe der Leberoberfläche kann dunkel bis hellrot sein in vielen Fällen macht sich ein weißlichbraunlicher Überzug bemerkbar der durch eine Verdickung der Leberkapsel erzeugt ist und auf dem manchmal erweiterte Lymphbahnen spinnennetzartiger Natur ausgebreitet sind zwischen denen die roteren Partien der Leberoberfläche durchscheinen In anderen Fällen zeigen sich als Zeichen durchgemachter dystrophischer Zustände tiefeinschneidende Einziehungen mit Abschnürung einzelner Leberteile als Ausdruck der restierenden Narbenbildung Solche Narbenzüge können aber auch nur oberflächlich gelegen sein Nicht selten

finden sich ausgedehnte perihepatitische Veränderungen mit Verdickung der Leber kapsel und einzelnen oder multiplen Adhäsionsstrangen nach dem Peritoneum der Bauchwand oder zum Netz hin. Die Gallenblase ist meist gut gefüllt zu sehen und zeigt keine stärkere Gefäßinjektion.

Zu betonen ist, daß nicht immer die beiden Leberlappen gleichmäßig befallen sind. Einmal kann ein Lappen noch ein normales Aussehen aufweisen, während der andere schon chronisch verändert ist, ein anderes Mal kann ein Lappen noch das Aussehen einer chronischen Hepatitis haben, während der andere schon einen deutlich cirrhotischen Charakter zeigt. Auch an ein und demselben Leberlappen können sich in verschiedenen Bezirken verschiedene Krankheitszustände makroskopisch abzeichnen, weshalb gerade die Wahl der Punktionsstelle unter Sicht des Auges so wesentlich ist. Erst wenn der Zylinder aus der entsprechenden Partie entnommen ist, kann die histologische Untersuchung die Entscheidung bringen. Nicht ver schwiegen werden darf, daß bei allerdings seltenen Fällen die makroskopische Besichtigung der Leber ein normales Aussehen bietet, die histologische Untersuchung des Punktionszylinders aber schon den strikten Beweis des Vorliegens einer chronischen Hepatitis erbringt.

Kalk rechnet die von ihm so genannte bunte Hockerleber noch zur chronischen Hepatitis, wobei er betont, daß dieses Bild schon in die hypertrophische Lebercirrhose übergeht. So sehr man ihm in dieser Richtung beipflichten kann, scheint es zweckmäßiger, diese Zustandsform schon der Cirrhose direkt zuzurechnen. Die Formen, die erst den Übergang in die Cirrhose, ausgehend von der Fibrose, aufweisen, machen sich meist nur histologisch bemerkbar. Wenn schon eine cirrhotische Oberflächenumwandlung eingetreten ist, dann handelt es sich um eine echte Cirrhose, nicht nur um die Übergangsformen.

Bei der histologischen Untersuchung der entnommenen Punktionszylinder finden sich nun verschiedenartige Befunde, wobei nochmals darauf hingewiesen sein soll, daß die Lokalisierung der Punktionsstelle von entscheidender Bedeutung ist. Wir können, wie ich früher ausgeführt habe, 4 verschiedene Formen der chronischen Hepatitis unterscheiden, die sämtliche dem subjektiven und objektiven Symptomenkreis der chronischen Hepatitis entsprechen, aber aus den histologischen Befunden unterscheidbar sind. Wir können danach unterscheiden: 1. die stationäre chronische Hepatitis, 2. die chronische Hepatitis mit fortschreitender Tendenz zur Cirrhose, 3. die mehr oder weniger ausgeprägte blande Parenchymschädigung und 4. die intermittierende Hyperbilirubinämie. Dabei muß betont werden, daß diese Gruppen alle den klinischen Befund der chronischen subjektiven Symptomenkonstellation mit einer Lebervergrößerung und vielfach auch einer Milzvergrößerung aufweisen, daß aber die histologischen Befunde differieren können.

Der typische histologische Befund einer chronischen Hepatitis äußert sich in einer mehr oder minder deutlichen Veränderung der Parenchymzellen, die ungleich groß und manchmal geschwollen sind und Vacuolen aufweisen können. Es finden sich Rundzelleninfiltrate nicht nur in den periportal en Feldern, sondern auch in die Lappchen eindringend. Vielfach sind die Kupfferschen Sternzellen vermehrt und geschwollen, zum Teil auch abgelöst. Es kann zu nekrotischen Bezirken um die Zentralvene herum, auch in der Umgebung der periportal en Felder, kommen und

e ne starke Gallengangsverengung auch Erweiterung der Gallenkanäle zu beobachten. In fortgeschrittenen Fällen kommt es zu einer starken Bindegewebsvermehrung einer *Fibrose* der Leber, die auch in die Randleile der Lappchen einzudringen versucht. Obwohl es in diesem Stadium noch zu keiner Abschnürung der Lappchen zu kommen pflegt. Erst in dem letzten fortgeschrittenen Stadium des Ulcerans in der Cirrhose wird dann aus der Leberfibrose die Cirrhose mit dem charakteristischen Umlauf der starken Verbreiterung des Zwischengewebes mit zelliger Infiltration. Noch ist dieser Gewebsumbau nicht vollendet, wie bei der ausgeklügelten Cirrhose, aber er ist doch wenigstens in einigen Bezirken schon in vollem Gange.

Demgegenüber steht eine Gruppe von nicht seltenen Fällen, bei denen die rentzindlichen Vorgänge schon nicht mehr im Vordergrund stehen, vielmehr viel mehr bei genauer Durchsicht doch noch herauskommt, vor allem in den portalen Feldern Anzeichen davon zu entdecken sind. Im großen ganzen ist jedoch das Bild von degenerativen Veränderungen der Parenchymzellen vorherrscht. Die Leberzellen sind in der Mehrzahl geschrumpfen, wobei auffallig helle Zellen mit vorkörnigem Protoplasma hervortreten. In anderen Fällen ist eine deutliche feintropfiche Verfettung der Parenchymzellen zu beobachten. Dabei sind die kupferförmigen Sternzellen nicht vergrößert, es fehlt auch eine Vermehrung des Bindegewebes in den per portalen Feldern, die aber manchmal eine Zellvermehrung aufweisen. Auf das Vorkommen einer erheblichen Fettinfiltration postoperativ sind Zustände nach einer *Cellaritis* und Voegt so eine Aufmerksamkeit gemacht worden. Hält das Fehlen einer Fibrose der Leber betont.

Einen ähnlichen histologischen Befund kann auch meist nicht so ausgeprägt bei der vorliegenden Gruppe, wie bei auch der Gruppe der Fälle mit intermittierender Hyperbilirubinämie auf. Auch in diesen Fällen (W. Müller) stellen degenerativ Veränderungen an den Parenchymzellen mit teilweise feinsten großtropfiger Verfettung ohne Veränderung der kupferförmigen Sternzellen und ohne Fibrose und innewohnende Bindegewebsvermehrung im Vordergrund.

Die verschiedenen Formen der chronischen Hepatitis werden durch die folgenden Fälle illustriert.

Die *statutarische chronische Hepatitis* stellt im Grunde nur ein momentanes Zustandbild dar, das sich zur Zeit der Untersuchung klinisch in dem typischen Beschwerdekomples und der Lebervergrößerung ohne stärkere Funktionsstörung äußert. Der Begriff statutarisch durch das Subjekt. Das Stadium kann lange Zeit unverändert bestehen, es kann durch die therapeutischen Maßnahmen leicht unten gesprochen werden zur Abheilung kommen und in die *Latente Leber* übertreten, die nicht mehr Behandlungsbedürftig ist. Dabei können die nachgeordneten Veränderungen nur noch minimal werden und sich nur leicht nachweisen lassen, sie können aber auch nach vorangegangenen ausgedehnten atrophischen Prozessen das Bild einer ausgesprochenen Narbenbildung mit Induration und Verwachsungen der Leber ergeben und den Befund eines Hepar lobatum der Kartoffelleber *Kalks* im Gefolge haben. Im Gegensatz dazu besteht aber auch die Möglichkeit, daß eine solche statutarisch erscheinende chronische Hepatitis die Tendenz eines mehr oder weniger raschen Fortschreitens der Entzündungsprozesse aufweist, eine Erscheinung

nung, die sicher häufiger eintritt als der Ausgang in Heilung oder in eine Narbenleber. Der schwellende Entzündungsprozeß kann dabei allerdings ein so geringes Tempo aufweisen, daß jahrelang ein solcher stationärer Zustand besteht. Ich habe solche Fälle auch bei laufender biopsischer Kontrolle vielfach gesehen. Auf der anderen Seite sieht man jedoch nicht selten Fälle, die bei der erstmaligen Untersuchung einen durchaus stationären Eindruck erwecken, aber im weiteren Verlauf doch in zunehmendem Maße ein Fortschreiten der entzündlichen Vorgänge erkennen lassen und über das Stadium der Fibrose in dem einen oder anderen Abschnitt der Leber den Übergang in die Cirrhose deutlich werden lassen. Während im Anfang ein solches Fortschreiten nur biopsisch zum Ausdruck kommt und die Prognose trübt, machen sich von Mal zu Mal auch die klinischen Merkmale des Frühstadiums der Cirrhose andeutungsweise bemerkbar, wie sie im folgenden Abschnitt näher erläutert werden. Wenn der cirrhotische Leberumbau diffuse Bezirke der Leber ergriffen hat, deuten sich schon die Störungen des Portalkreislaufes an. Der Schnitt zur posthepatitischen Cirrhose ist dann nur noch klein.

Die chronischen hepatitischen Entzündungserscheinungen können auch noch auf einem anderen Wege unterhalten werden. Wir haben schon bei der Besprechung der akuten Hepatitis gehört, daß im Verlauf dieser die Funktion der extrahepatischen Gallenwege mitbeteiligt wird, wie es in dem Verhalten der Gallenblase zum Ausdruck kommt. Auch die chronische Hepatitis geht mit solchen Störungen einher. Es ist erst in den letzten Jahren auf die Häufigkeit cholangitischer Entzündungsvorgänge im Verlauf der chronischen Hepatitis aufmerksam gemacht worden (Stockinger, Beckmann, Scharpf). Wenn ein solcher cholangitischer Infekt sich auf eine chronische Hepatitis aufpfropft, dann bleibt es nicht aus, daß diese beiden Entzündungsprozesse sich gegenseitig beeinflussen. Durch das Bestehen einer chronischen Cholangitis kann es zwangsläufig zu einem Übergreifen auf das Leberparenchym, zu einer chronischen Cholangiohepatitis kommen, es können aber auch die cholangitischen Prozesse durch die bestehenden chronischen Entzündungsprozesse in der Leber unterhalten und zum mindesten ihre therapeutische Beeinflussbarkeit erschwert werden. Wir sehen bei solchen Fällen intermittierend oder ephemere Fieber auftreten. Fieberhafte Perioden wechseln mit fieberfreien ab. Dabei ist die Senkung meist mehr beschleunigt, als es bei der unkomplizierten chronischen Hepatitis der Fall ist. Bei der Laparoskopie findet sich in solchen Fällen nicht selten eine prall gefüllte Gallenblase mit vermehrter Gefäßinjektion. Der histologische Befund des Leberpunkts ist meist nicht so charakteristisch, daß man die beiden Entzündungszustände ohne weiteres voneinander unterscheiden konnte, weil die dabei nachweisbaren Leukocyteninfiltrate und die Erweiterung der Glissonschen Dreiecke bei beiden Vorgängen vorkommen können. Eindeutiger ist vielfach der Befund bei der Gallensonddierung. Zwar kann der Gallenreflex einwandfrei ausfallen, es finden sich aber in der B und C-Galle vermehrt Leukocyten und eine pathologische Keimflora, wie wir es von der unkomplizierten Cholangitis (s. Abschn. Cholangitis, S. 190) her kennen. Wenn solche cholangitischen Prozesse sich genügend lange abgespielt und eine entsprechende Dyschole herbeigeführt haben, kann es auch zur Bildung von Gallensteinen kommen. Das subjektive Beschwerdebild wird dabei manchmal nach der Richtung der Steinanamnese mit dem Auftreten ein-

wandfreier Koliken verschoben. Das muß aber keineswegs eintreten, es kommen im Gegenteil auch nicht so selten Fälle zur Beobachtung, die keinerlei Beschwerden im Sinne eines Steinleidens vorzubringen haben.

Als Beispiel eines solchen Verlaufs möge folgender Fall dienen.

P. M. ♂ Arzt 42 J. 1949 epidemische Hepatitis. Fünfwochen Bettruhe. Anschließend immer wieder Beschwerden von seiten der Leber. Seit Beginn des Jahres 1952 klagt er jedoch vermehrt über gastrointestinale Beschwerden: Druck im Oberbauch, Schmerzen in der Lebergegend, Empfindlichkeit gegen fette Speisen, Obstipation, abwechselnd mit Durchfällen, dazu zunehmend Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit, so daß er seinen Beruf nicht mehr voll ausführen kann. Die Untersuchung ergab am 29. August 1952: Leber

Takata 60 mg%, Gros 0,88 ccm, Thymol 12 E, Weltmann 0,10‰, Cadmium +, Cephalin-Cholesternflockung +++ alkalische Phosphatase 7 KAE, Galaktose ++ (546 g), Bromsulfalein 13%, Ges. Eiweiß 83%, Bluteiweiß; Globulinvermehrung von 36,3% bei 40,2% Albumin. Bei der Laparoskopie (Alb. 23a) fanden sich beide Leberlappen deutlich geschwollen, der rechte von hellroter, der linke von etwas dunklerer, rotbrauner Farbe. Beide Leberlappen zeigen an ihrer Oberfläche eine breite Buckelung und angedeutete Hockerbildung. Die Kuppe des rechten Leberlappens weist eine glatte Beschaffenheit auf.

lich verbreitert und weisen reichlich Infiltrate aus Lymphozyten, Histiozyten, Fibrozyten

gänge in den Leberzellen findet sich eine geringe Eisensablagerung, die Leberzellen weisen im allgemeinen reichlichen Glykogengehalt auf. Eine Nachkontrolle im Februar 1953 ergab keine wesentliche Besserung des Befundes, obwohl eine intensive diätetische und medikamentöse Therapie sowie ein Kuraufenthalt durchgeführt worden war.

Wiederaufnahme am 6. Januar 1954. Das Allgemeinbefinden ist im ganzen ordentlich, werden aber gelegentlich leichte Druckschmerzen im rechten Oberbauch geklagt. Jedoch ist der Patient noch nicht arbeitsfähig. Es findet sich noch immer eine druckempfindliche und den Rippenbogen um 1½ Querfinger überragende Leber von derber Konsistenz. Milz deutlich vergrößert und unter dem Rippenbogen gut fühlbar. Kein Ikterus, aber fahl-gelbliches Hautkolorit. Bilirubin 114 mg%, Takata 40, Weltmann 0,15‰, Gros 0,03 ccm, Thymol über 12 E, Cadmium ++, Cephalin-Cholesternflockung ++++, Phosphatase 5 KAE, Bromsulfaleinretention 10%, Galaktose positiv (1 Std. 1437 = 357 g, 2 Std. 052 = 104 g), Haptoglobine 84,9%. Nur einmal eine einlagige Fieberzacke, sonst fieberfrei. Gallereflex schwach positiv. In der B-Galle Bact. coli commune. Bei der negativen

wurde der
im Jahr 1954
mundungs-
und sehr

schwierige, narbige Veränderungen verdeckt, darüber fand sich auch ein sich derb anführendes größeres Drüsenpaket. Die Einmündung des Cysticus in den Choledochus war

Hepatitis bestand wurde am 19 Februar 1952 eine Laparoskopie durchgeführt. Dabei zeigte sich eine *Vergroßerung beider Leberlappen* von rotlichbrauner Farbe und glatte Oberfläche. An einer Stelle sah man zum Ligamentum teres zu feinste weißliche Auflagerungen ähnlich auch am Rand des linken Leberlappens. In der Mitte des linken Leberlappens zeigte sich eine umschriebene runde Einsenkung ohne Veränderungen der Umgebung. Die Gallenblase war prall gefüllt und etwas injiziert an Magen und Duodenum waren Adhäsionsstränge zu sehen. Histologisch fand sich die Lappchenstruktur unverändert die Glissonschen Felder waren nicht verbreitert wiesen aber herdförmig Infiltrate aus Fibrocyten und Lymphocyten auf. Die Leberzellen waren geschwollen und vielfach nur schlecht voneinander abzugrenzen. Das Protoplasma war wolkig und viele Vakuolen auf die Kerne waren vielfach pyknotisch und zeigten Untergang. Vereinzelt fanden sich auch Amitosen. Die Kupferschen Sternzellen waren geschwollen. Eine *Ende* eine diffuse fein bis mittel Die Zentralvenen waren er

Es handelt sich also in diesem Falle um das klinische Zustandsbild einer chronischen Hepatitis mit einer relativen Armut an objektiven Symptomen. Selbst das makroskopische Bild der Leber bot mit Ausnahme der Vergroßerung beider Leberlappen keinen Anhalt für die Annahme einer chronischen Hepatitis. Die histologische Untersuchung des Leberpunktats ergab nur spärliche entzündliche Erscheinungen die nur in den Glissonschen Feldern zu erkennen waren sich aber sonst lediglich in degenerativen Erscheinungen an dem Leberparenchym dokumentierten wobei eine Erweiterung des kapillaren Gefäßbettes auffallend blieb. Trotz dieses spärlichen entzündlichen Befundes mit Überwiegen der degenerativen Veränderungen muß das Gesamtbild als chronische Hepatitis gewertet werden. Es stellt ein vorübergehendes Zustandsbild dar das zwar objektiv symptomarm ist aber nach dem Beschwerdesyndrom und der charakteristischen Vorgeschichte zweifellos als chronischer Zustand nach einer rezidivierenden Hepatitis anzusehen ist. Akute Erscheinungen waren jetzt sowohl klinisch wie biopsisch nicht nachzuweisen es muß jedoch als möglich angesehen werden daß immer wieder schwelende Entzündungsperioden bestanden wie es aus den anamnestisch fortdauernden Beschwerden nahegelegt wurde. Da wir mit unseren Untersuchungsmöglichkeiten nur ein Momentbild erheben können können wir in solchen Fällen nur retrospektiv mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit urteilen. Es wäre aber falsch solche vorwiegend degenerative Veränderungen nach der einen Seite hin überzubewerten und die chronisch entzündliche Komponente zu übersehen.

Der Patient war 1954 nochmals in der Klinik. Bei der Wiederaufnahme am 28 Juli 1954 gab der Patient an daß er wieder in Abständen Beschwerden zu klagen gehabt habe. Seit längerer Zeit klagt er wieder über Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit Appetitlosigkeit Gewichtsabnahme Oberbauchbeschwerden Obstipation und Unverträglichkeit von fetten Speisen. Der Urin sei manchmal dunkel gefärbt aber eine Gelbsucht habe nicht bestanden. Seit mehreren Wochen habe er wieder Hepsansurup genommen. Befund im ganzen unverändert leichter Subikterus Leber vergrößert, 2 cm unterhalb des Rippenbogens Milz nicht vergrößert Leberfunktionsproben mit Ausnahme einer 2fach positiven Cadmiumprobe negativ. *Laparoskopie* Der rechte Leberlappen deutlich vergrößert. Im Gegensatz zu früher ist jetzt die Farbe der Leber rot bis purpurrot. Die früher beschriebenen Auflagerungen der Leberoberfläche sind auch jetzt wieder zu sehen. In den hinteren Partien des linken Leberlappens hat sich in der Zwischenzeit eine segelartig gespannte breite Adhäsion nach der vorderen Bauchwand ausgebildet. In der Umgebung

von ihr selbst man reichlich gelbliche Auflagerungen. Histologisch fand sich in dem an der identischen Stelle entnommenen Punktzylinder wieder derselbe relativ spärliche Befund und auch wieder kleine Rundzelleninfiltrate und Erweiterung der Zentralvenen.

Es fand sich also nach 21/2 Jahren ein unveränderter Befund obwohl der makroskopische Befund mehr für rezidivierende subakute Entzündungsprozesse sprach und neue perihepatitische Veränderungen hinzugetreten waren.

Daß bei solchen chronischen Hepatitiden die Entzündungserscheinungen chronischer Art sich nicht allein im Lebergewebe sondern auch in der Leberkapsel abspielen geht aus biopsischen Befunden hervor die sich in vielen Fällen bei der makroskopischen Betrachtung der Leber finden. Dabei kommt es nicht selten vor, daß diese perihepatitischen Veränderungen im Laufe der Jahre immer mehr zunehmen und zum Teil erhebliche Grade annehmen können. Es kommt zu einer teils nur

hasionen aus die als dünne Fäden oder auch als breite Binder zum Peritoneum der Bauchwand verlaufen manchmal auch die Gallenblasengegend und das Netz befallen und hochziehen. Dabei kann in seltenen Fällen das Netz über die ganze Leber hochgezogen sein so daß die Leber bei der Laparoskopie nicht mehr gesehen werden kann. Solche perihepatitischen Veränderungen können sich in relativ kurzen Zeitabständen ausbilden wie die beiden Abbildungen (Nr 24 und 25) zeigen in denen im Abstand von 2 Jahren (1951—1953) sich solche erheblichen Veränderungen eingestellt haben.

Es handelte sich bei diesem Fall um einen Rußlandheimkehrer der wie der oben erwähnte Fall ebenfalls nur ein objektiv symptomarmes Bild aufwies während die histologische Untersuchung einen schweren Parenchymschaden mit Zelluntergang zeigte (Abb 26). Bei der Nachuntersuchung nach 2 Jahren war immer noch das typische Beschwerdesyndrom vorhanden. Die degenerativen Parenchymveränderungen waren zurückgegangen es fanden sich aber jetzt entzündliche Infiltrate im periportalcn Bindegewebe und die fortschreitende Perihepatitis.

Es ist anzunehmen daß die perihepatitischen Entzündungsvorgänge zumal wenn sie zu Adhasionen geführt haben für einen Teil der Beschwerden der Patienten mit chronischer Hepatitis verantwortlich zu machen sind wie es auch Caroli neuerdings hervorhebt. Jedoch werden darauf nur die direkten Oberbauchbeschwerden und Schmerzgefühle bei Bewegungen oder bei Zerrung durch das Netz oder adhärenzte Darmabschnitte bezogen werden können nicht aber der Großteil der übrigen posthepatitischen Beschwerden.

Eine weitere Form der chronischen Hepatitis ist die *intermittierende Hyperbilirubinämie*. Es kommen immer wieder Fälle wenn auch relativ selten zur Beobachtung die in früheren Jahren eine manifeste ikterische Hepatitis durchgemacht haben aber auch solche bei denen ein früherer Ausgangspunkt nicht festzustellen ist bei denen es periodenweise zum intermittierenden Auftreten einer Gelbsucht kommt. In diesen Perioden klagen diese Patienten meist über eine auffallende Müdigkeit Schläppheit und Leistungsabfall. Vielfach ist auch in den anikterischen Zeiten ein typisches posthepatitisches Beschwerdesyndrom vorhanden obwohl es auch vor kommt daß nur in den ikterischen Perioden die eine oder andere Beschwerde in

beweisen zu wollen, mußten wir aus Gründen, die *W. Müller* in seiner Arbeit ausführte, aufgeben. Da das Bilirubin im Blut bei diesen ikterischen Zuständen schon spontan erhöht ist, ist die Prüfung nach dieser Richtung hin nicht möglich. Wenn man auch gelegentlich bei solchen Fällen nur eine isolierte Funktionsstörung feststellen kann, die sich nur nachweisbar auf den Bilirubinstoffwechsel beschränkt, ist es noch nicht gesagt, daß es sich nur um eine einzelne funktionelle Störung handelt. Jedenfalls stehen die subjektiven Erscheinungen oft in krassem Gegensatz zu diesem sonst so negativen objektiven Befund, der in seiner Negativität noch nichts beweist. Jedenfalls beobachteten wir alle Übergänge bis zu schweren chronischen Hepatiden. Man muß also diese Fälle als eine besondere Verlaufsform der chronischen Hepatitis werten, was vor allem im Hinblick auf die Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen beachtenswert ist.

Kuhn und *Hitzelberger* wollen solche Fälle noch nicht als chronische Hepatitis bezeichnen, weil pathologisch-anatomisch entzündliche Prozesse nicht nachweisbar sind. Sie glauben, daß es sich um eine funktionelle Defektheilung handle. Wie oben schon betont wurde, haben wir Übergänge von einer intermittierenden Bilirubinämie in eine ausgesprochene chronische Hepatitis gesehen und glauben deshalb, daß man nicht von einer Defektheilung sprechen kann. Die Schlüsse von *Kuhn* und *Hitzelberger* fußen auf Untersuchungen von *Kuhn* und *Feustbauer*, die feststellten, daß 80% von Fällen, die vor längerer Zeit eine Hepatitis durchgemacht haben, an Hand der Bilirubinbelastung nach *v. Bergmann* *Eilbott* eine verzögerte Bilirubinausscheidung nachzuweisen war. Obwohl nur 21,3% ihrer Fälle beschwerdefrei waren, ist doch ein Vergleich mit diesen Fällen einer intermittierenden Bilirubinämie nicht möglich, die eben schon spontan an zeitweiser Gelbsucht erkranken. Wenn *Kuhn* und *Hitzelberger* eine solche isolierte Funktionsstörung als Defektheilung bezeichnen, so ist dagegen nichts einzuwenden, bei der Gruppe aber, die oben geschildert wurde, handelt es sich um etwas anderes. Zum mindesten muß man solche Fälle, die auch klinisch das eine oder andere Symptom aufweisen wie die typischen Beschwerden, eine Lebervergrößerung oder auch histologisch abweichende Befunde, als chronische Hepatitis einreihen, zumal auch dies nur ein Übergangsstadium von einer oder in eine sichere typische chronische Hepatitis darstellt. Die Fälle mit *intermittierender Hyperbilirubinämie* erfordern eine fortlaufende Kontrolle. Nach dem, was oben in prognostischer Hinsicht ausgeführt wurde, tut man gut, solche Patienten nach den Richtlinien für eine stationäre chronische Hepatitis zu behandeln. Natürlich kann man die Therapie in der leichtesten Form gestalten, indem man nur die diätetischen Gesichtspunkte anwendet und eine gewisse Regelung der Lebensweise vorschreibt. Auf jeden Fall ist Alkoholverbot aufrechtzuhalten.

Von *Meulengracht* wurde eine Krankheitsform als „*Icterus intermittens juvenilis*“ beschrieben, bei dem es bei jugendlichen Patienten zu einer in Wellen auftretenden Gelbsucht kommt, ohne sonstige objektive Symptome einer Lebererkrankung. Die Leberfunktionen fielen dabei normal aus. In einigen wenigen Fällen, die in diese Reihe zu gehören scheinen, stellten *Ararup* und *Roholm* bei blinder Leberpunktion histologisch normale Verhältnisse mit höchstens geringer Fettinfiltration der Leberzellen fest. Die Prognose dieser Fälle wird von *Meulengracht* günstig gestellt, nach seiner Ansicht ist außer einer ruhigen Lebensweise keine besondere Therapie

notig. Schon früher ist von Gilbert ein ähnliches Krankheitsbild als *isolierte familiäre Cholestasie* bezeichnet worden wobei allerdings die Frage offensteht ob es sich nicht um Fälle von *familiärem hämolytischem Ikterus* gehandelt hat. Derartige Fälle haben seit jeher das besondere Interesse der Kliniker erweckt, ohne daß allerdings die Ursachen restlos geklärt werden konnten. Es muß aber durchaus wahrscheinlich erscheinen, daß alle diese verschiedenen Fälle in die Gruppe der oben erwähnten intermittierenden Hyperbilirubinämie gehören. Die Anamnese kann bei diesen Fällen völlig stumm sein, weil die durchgemachte ursprüngliche Hepatitis unbeschwerlich verlaufen sein kann. Vollige Klärung dieser Probleme ist nur zu erwarten, wenn Beobachtungen solcher Fälle über lange Zeiträume vorliegen. Da bislang nur wenige biopsische Kontrollen vorgenommen wurden, ist es für die Praxis sicherer, die Prognose solcher Fälle nicht auf die leichte Schulter zu nehmen, sondern sie auch therapeutisch zu überwachen, bis feststeht, daß sie zur Ausheilung tendieren. Solange jedoch noch der typische Symptomenkomplex besteht und auch die Leber noch vergrößert ist, dürfen solche Fälle nicht aus den Augen gelassen werden.

B Komplikationen und Nachkrankheiten der chronischen Hepatitis

1 Der erworbene hämolytische Ikterus

Auf der Grundlage einer chronischen Hepatitis kann sich offenbar in seltenen Fällen ein *erworbener hämolytischer Ikterus* ausbilden. Sein Vorkommen wurde mit *Kalk* von verschiedenen Autoren berichtet (*Heilmeyer, Voit, Hirschler, Hoff* u. *A. Schmidt*) obwohl, mit Ausnahme von *Kalk* immer nur einige wenige Fälle beobachtet werden konnten. Jedoch kann an der Existenz solcher Fälle kein Zweifel bestehen. Ich selbst habe an meinem großen Material bisher nur 2 hierhergehörige Fälle beobachten können, von denen der eine eingehend geschildert werden soll.

E B ♂ 32 J. Der Patient hat 1932 eine Gelbsucht von 6 Wochen Dauer durchgemacht. Seitdem sei er immer wieder vorübergehend leicht gelb gewesen. März 1934 wegen Herzbeschwerden eingewiesen. Dabei ergab sich als „Nebenbefund“ eine Leber- und Milzvergrößerung ohne Ikterus. Leberfunktionsprüfungen: ■■ Erythrocytenresistenz die wegen Verdacht auf hämolytischen Ikterus geprüft wurde, beginnende Hämolyse

inge Tonus
nahme am
gend Mu
Milz 1 cm
msulfalein
+ Schle

singer + Bilrubin neg. Erythrocyten Resistenz beginnende Hämolyse 0,56% komplette Hämolyse ■■ 36%, Price-Jones Kurve nach links verschoben. Coombs-Test neg. Laparoskopie

latter Oberfläche
verengkeiten nicht
ten Leberlappens
indliche Infiltrate

Auch innerhalb der Lappchen sieht man reticulo endotheliale Reaktion. Die Leberzellen lassen teils ein

helles wabiges teils ein dichtes Protoplasma erkennen Ihre Kerne sind ungleich groß auch doppelkernige Zellen und vereinzelt Rieskerne mit mehreren Nucleolen sind vorhanden Die Kupfferschen Sternzellen sind geschwollen vermehrt und teilweise abgelöst Es bestand also der Befund einer chronischen Hepatitis Bei einer späteren Kontrolle nach 4 Wochen waren Erythrocytenresistenz und Price Jones Kurve wieder normal Familiar sind keine Fälle von Ikterus bekannt

Im Gegensatz zu den oben geschilderten Fällen von intermittierender Hyperbilirubinämie wird nach Kalk die besonders deutliche Milzvergrößerung hervorgehoben Auch bei diesen Fällen kommt es zum schubweisen Auftreten eines leichten Ikterus mit Bilirubinwerten von etwa 2—3 mg% im Serum Dabei treten auch die für hepatitische Schübe charakteristischen Beschwerden allgemeinen Unwohlseins auf Die Leber ist im Gegensatz zu der Milzvergrößerung nur mäßig vergrößert und verhärtet Im Urin sind Urobilin und Urobilinogen vermehrt aber Bilirubin wie beim familiären hämolytischen Ikterus nicht nachweisbar In Fällen von Kalk war die Erythrocytenresistenz nicht vermehrt mußte aber wie beim familiären Ikterus nach entsprechender Provokation nachweisbar werden In dem oben geschilderten Fall fanden sich ebenfalls schwankende Resultate der Erythrocytenresistenz jedoch war der Ausfall der Price Joneschen Kurve ausschlaggebend Bei der Laparoskopie findet sich nach Kalk keine makroskopische Abnormalität der Leber histologisch verzeichnet er höchstens eine gewisse Polymorphie der Leberzellkerne und ein deutliches Sichtbarwerden der Kerne der Kupfferschen Sternzellen und Kapillarendothelien Axenfeld und Brass fanden periportal stellenweise einige lymphoidzellig histiocytäre Infiltrate die die Glissonschen Scheiden jedoch nicht deutlich verbreiterten Die Leberfunktionsprüfungen fielen normal aus In dem oben geschilderten Fall war die Polymorphie der Zellkerne deutlich man fand auch Verschiedenheit der Leberzellen und in den Glissonschen Dreiecken eine deutliche Infiltratbildung sowie eine reticulo endotheliale Reaktion

Das Vorkommen eines erworbenen hämolytischen Ikterus war lange Zeit umstritten

Lichstein

Grundlagen der Leberkrankheiten

hämolytischen Ikterus allerdings anderer Genese als nach chronischer Hepatitis beschreiben können In der Zwischenzeit ist es erwiesen daß ein hämolytischer Ikterus nicht nur konstitutionell bedingt ist sondern auch im Laufe des Lebens auf erworbener Grundlage auftreten kann (Heilmeyer u a) Eine solche Sonderform stellt demnach der erworbene hämolytische Ikterus nach chronischer Hepatitis dar

2 Extrahepatische Gallenwegserkrankungen

Es wurde schon oben erwähnt daß es im Verlauf einer chronischen Hepatitis zu komplizierenden Cholangitiden kommen kann die in Form einer Cholangiohepatitis zu immer wiederkehrenden Entzündungserscheinungen führen können und das Weiterschwellen der chronischen Hepatitis unterhalten können Aber auch längst nachdem die eigentliche chronische Hepatitis zur Ruhe gekommen und vielleicht ausgeheilt ist können noch immer Cholangitiden sich festgesetzt haben und einen krankhaften Befund bilden der an sich nichts mehr mit der primären chronischen

Hepatitis zu tun hat. Bei ungenügender diagnostischer Untersuchung und Beobachtung laufen dann solche Fälle unbekümmert unter der Flagge einer Lebererkrankung und heilen nicht aus. Es ist deshalb unbedingt nötig, solchen Nacherkrankungen die gebührende Aufmerksamkeit zu widmen, um nicht sekundären Schädigungen Vorschub zu leisten. Es kommen diagnostisch und therapeutisch alle die Gesichtspunkte in Betracht, die ausführlich in dem Abschnitt intrahepatische Cholangitis (S. 190) besprochen werden.

Aber nicht nur eine Cholangitis kann sich komplizierend auf eine chronische Hepatitis aufpfropfen, sondern auch alle anderen Formen einer akuten oder chronischen Cholecystopathie. Die Erkenntnis, daß eine Gallenwegserkrankung Folge einer Hepatitis sein kann, ist erst neueren Datums. Wie schon bei Besprechung der akuten Hepatitis erwähnt, ist schon bei dieser die Gallenblase beteiligt und zeigt im weiteren Verlauf auffallende Veränderungen ihres Füllungszustandes. Gleichzeitig macht sich eine motorische Insuffizienz nicht nur der Gallenblase selbst, sondern wahrscheinlich auch der gesamten abführenden Gallenwege bemerkbar, was aus dem Verhalten bei der Duodenalsondierung geschlossen werden kann. Im Stadium der chronischen Hepatitis ist die Gallenblase groß und überdehnt, vielfach weist die Serosaoberfläche eine ausgesprochene Hyperämie auf und ist von zahlreichen kleinsten, sonst nicht sichtbaren Gefäßchen und Kapillaren überzogen. Das Sediment des Galleninhaltes zeigt bei der Duodenalsondierung manchmal als Zeichen der Entzündung einen mäßigen bis reichlichen Leukocytengehalt, ohne daß sich darin pathologische Keime nachweisen lassen. Dabei können auch echte Gallenkoliken auftreten und die Gallenblasengegend kann umschrieben empfindlich sein. Im Gefolge solcher cholecystitischer Attacken kann es durch Dyschole, also eine Entmischung der kolloidalen Gallenbestandteile auf dem Boden einer Entzündung, auch zur Bildung von Gallensteinen kommen. Die Häufigkeit des Vorkommens von Cholecystopathien nach Hepatitis epidemica wird auch von Stockinger hervorgehoben, der an allergische Vorgänge denkt, die die Vorbedingung für das Angehen einer bakteriellen Sekundärinfektion abgeben und damit zum Entstehen einer chronisch rezidivierenden Infektocholecystitis führen können. Natürlich muß für die Annahme einer posthepatitischen Cholecystopathie gefordert werden, daß vor der Ersterkrankung an Hepatitis keine Gallenwegserkrankungen bestanden haben. Aber selbst in diesem Falle wäre es nicht ausgeschlossen, daß die früheren cholecystopathischen Veränderungen durch die chronische Hepatitis verschlimmert sein könnten.

C Die Differentialdiagnose der chronischen Hepatitis

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis kann leicht sein, wenn man den subjektiven Beschwerden Gehör schenkt und sie richtig würdigt, zumal wenn sich eine vergrößerte und verhärtete Leber findet. Leider ist es aber so, daß mancher Arzt zwar eine vergrößerte Leber feststellt, sie aber als nebensächlich behandelt. Halt man aber an dem Grundsatz fest, daß eine vergrößerte Leber niemals einen Normalfall darstellt, so muß man unbedingt näher nachforschen und in der oben geschilderten Weise Schritt für Schritt die subjektiven und objektiven Symptome

zu ergründen suchen. Natürlich kommen differentialdiagnostisch alle mit Lebervergrößerung einhergehenden Lebererkrankungen, von der anikterischen Hepatitis oder der Stauungsleber zur Cirrhose oder dem Karzinom, in Frage. Die detaillierte Diagnostik wird dann nähere Aufklärung bringen können, selbst wenn zur biopsischen Untersuchung gegriffen werden muß.

Es kann aber auch nicht verschwiegen werden, daß die chronische Hepatitis wegen ihrer Symptomarmut leicht zu Fehldiagnosen verführen kann. Schuld daran kann die Überwertung einzelner der subjektiven Symptome sein. Die gastro-intestinalen Beschwerden können dazu führen, eine Gastritis, Gastroduodenitis oder chronische Enteritis und andere Darmkrankheiten anzunehmen. Die Leistungsschwäche und leichte Ermüdbarkeit können auf chronische Herdinfectionen bezogen und endlich die nervösen Allgemeinerscheinungen als Neurasthenie oder, moderner ausgedrückt, als vegetative Dystonie gedeutet werden. Alle diese fehlerhaften Diagnosen können vermieden und damit viele unnötige Zeit erspart werden, wenn man nur an die Diagnosemöglichkeit einer chronischen Hepatitis denkt.

D. Die Therapie der chronischen Hepatitis

Ist die Diagnose einer chronischen Hepatitis gestellt, so richtet sich das therapeutische Vorgehen wesentlich nach Art der vorliegenden Krankheitsform.

Eine stationäre Form der chronischen Hepatitis ohne entzündliche Erscheinungen bedarf im wesentlichen nur einer Regelung der Lebensweise ohne spezielle medikamentöse Therapie. In diätetischer Hinsicht kann man den Patienten im wesentlichen freie Wahl lassen, nur ein Übermaß von Fett, vor allem von Fetten mit höherem Schmelzpunkt, ist abzuraten. Eine fettlose Kost, wie sie vielfach verordnet wird, ist nicht erforderlich. Die Speisen können ruhig mit Butter oder gutem Olivenöl zubereitet, und Fleisch auch gebraten gereicht werden. Nur sollten fette Saucen vermieden werden. Der Kranke soll eine gemischte Kost mit Eiweiß und Kohlenhydraten, frischen Gemüsen, Kompotten oder frischem Obst zu sich nehmen, wobei auch auf schmackhafte Zubereitung Wert zu legen ist. Daher sind auch mäßige Fettmengen, Salz in normalen Gaben und Gewürze durchaus statthaft. Nach den allgemein anerkannten Prinzipien der Diät der Leberkranken wäre eine einseitige Kost fehl am Platze. Der Kranke soll nicht hungern, aber sich auch nicht überfüttern. Vitamine, wie sie in frischen Gemüsen, Salaten und Obst, auch gelegentlichen Rohkostbeilagen enthalten sind, reichen im allgemeinen durchaus aus. Eiweiß kann in jeder Form gereicht werden und muß sich nicht auf Milchspeisen beschränken. Kohlenhydrate desgleichen in jeder Form und nicht nur in Breiform. Als Getränke kommen in erster Linie Milch und Obstsaft in Betracht. Mineralwasser sind nicht unbedingt erforderlich, sie kommen in Form von Nürtinger Heumichelsquelle oder Mergentheimer Wasser dann in Betracht, wenn Verdauungsstörungen oder Blähungsneigung besteht. Alkohol ist in jeder Form zu verbieten, um die Gefahr eines Weiterschreitens der Lebererkrankung auf toxischer Grundlage zu verhindern.

Bestehen intestinale Störungen, z. B. eine Anacidität, so muß die Diät nach diesen Gesichtspunkten variiert werden. Gegen eine indifferente medikamentöse Be-

handlung, die das Leberparenchym nicht angreift, z. B. Acido-pepsin, Enzymom, Pankreaspräparate u. dgl. ist nichts einzuwenden. Die Stuhlregelung soll, wenn die Heilwässer nicht ausreichend sind, mit Stuhlleitmitteln wie Normacol und ähnlichen im Bedarfsfall auch mit pflanzlichen Abführmitteln erfolgen. Hartnäckige Blähungsneigung erfordert Combizym, Luzym, Eufiat oder Kohlepräparate. Unter den Schliffmitteln sind streng die Barbiturate wegen ihrer Schädigungsmöglichkeit auf das Leberparenchym und der erhöhten Kumulationswirkung auszuschließen. Am besten verzichtet man auf jedes Schlafmittel, wenn es nicht anders geht, wende man nur die barbituratfreien Mittel wie z. B. Bromural, Valamin, Doriden usw. an. Gegen Atropin, Buscopan oder sonstige antispastische Mittel bei kolikartigen oder anderen spastischen Beschwerden ist nichts einzuwenden.

Der Kranke soll eine ruhige Lebensweise führen, regelmäßig die Mahlzeiten einhalten und, wenn möglich, nach den Hauptmahlzeiten $\frac{1}{2}$ –1 Stunde ruhen. Wärmeapplikationen sind in diesem Stadium nicht nötig, schaden aber auch nichts. Mäßige körperliche Bewegung ohne Überanstrengung ist von Nutzen.

Infekte, auch nur kurz vorübergehender Art, sind sorgfältig zu beachten und eventuell mit Bettruhe zu behandeln, da Sekundärinfektionen leicht eine Verschlimmerung herbeiführen können. Auch Herdinfektionen sind in dieser Richtung nicht nebensächlich zu behandeln. Bei nötiger Herdsanierung ist diese unter Penicillinschutz oder mit Aureomycin oder Adriomycin durchzuführen. Sulfonamide aber sollten vermieden werden. Sollte ein operativer Eingriff bei strengster Indikation unvermeidlich sein, so sind lebertoxische Narkotica und Morphinpräparate unbedingt zu vermeiden.

Auf alle Fälle wird es notwendig sein, in größeren Abständen Kontrollen durchzuführen, um die therapeutischen Anordnungen rechtzeitig noch zu treffen.

Bei einer *chronischen Hepatitis mit entzündlichen Schüben* werden im allgemeinen die Vorschriften betreffs Diät und Lebensweise dieselben bleiben. Nur wird man eher als bei der vorhergehenden Form auf die ausgiebige Ruhe nach den Mahlzeiten bedacht sein und wochenlang warme Umschläge oder trockene Wärme in Form von Heizkissen auf die Lebergegend nach jeder Mahlzeit durchführen lassen. Auch bei Vielbeschäftigten muß es möglich sein, wenigstens nach dem Abendessen eine Wärmeprozedur vorzunehmen.

Außer den Allgemeinmaßnahmen empfiehlt sich aber hier zusätzlich eine medikamentöse Behandlung durchzuführen. Ich lasse solche Patienten monatelang eine intermittierende Therapie mit Methionin und Cholin durchführen. Dabei nehmen sie, wenn stärkere Entzündungsprozesse vorliegen, 4 Wochen lang täglich 2 g Methionin und 2 g Cholinchlorid, dann nach einer Pause von 3 Wochen wird die selbe Dosierung wieder 4 Wochen durchgeführt usw. Bei geringeren Entzündungserscheinungen wird in der einen Periode Methionin, in der nächsten Cholin verabreicht. Man kann auch mit gutem Erfolg Hepsanisyrup oder die neuerdings zur Verfügung stehenden Hepsan kapseln geben und dazwischen eine 8–10tägige Periode von täglichen intravenösen Hepsaninjektionen einschalten. Präparate wie Litrison sind vielfach nicht ausreichend, auch nach Essentiale, Nattermann, einem Lecithinpräparat habe ich keine ausreichenden Erfolge gesehen. Es ist jedoch unbedingt nötig, bei einem solchen chronischen Zustand, wie er hier vorliegt, genü-

gend lange, wie gesagt monatelang und selbst jahrelang, eine gewisse Dauermedikation durchzuführen. Nur bei solchem Vorgehen kann man Erfolge erwarten. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß skeptische Äußerungen bezüglich der Wirkung von Methionin und Cholin dadurch bedingt sind, daß die Therapie nicht punktlich und lange genug durchgeführt wurde. Leider stoßt man bei Kassenpatienten und Minderbemittelten auf Schwierigkeiten wegen des Preises derartiger Mittel, deren Kosten sich natürlich bei der langen Dauer ins Ungemessene steigern. Es ist daher nicht verwunderlich, daß ich mit dieser Therapie der Dauermedikation die besten Erfolge bei Privatpatienten sah, die sich dies leisten konnten, vielleicht auch die übrigen Maßnahmen gewissenhafter durchführten.

Von amerikanischen Autoren ist eine langdauernde Aureomycintherapie über Wochen hinweg empfohlen worden. Damit sollen die Entzündungsprozesse zum Stillstand gebracht werden sein. Abgesehen von den großen Kosten einer solchen langdauernden Aureomycindosierung ist zu bedenken, daß Aureomycin in solchen großen Dauerdosen eine Fettinfiltration der Leber, also sicherlich eine gewisse Schädigung der Leber, erzeugen kann, wie es von zahlreichen Autoren (Falcon, Noll und Prior u. a.) angegeben worden ist. In einem einzigen Fall hatte ich Gelegenheit, über $5\frac{1}{2}$ Wochen 40 g Aureomycin bei einem Fall von chronischer Hepatitis mit drohendem Übergang in Cirrhose zu verabreichen. Es trat ein Stillstand des Prozesses und eine wesentliche Besserung auf, die nun über $2\frac{1}{2}$ Jahre angehalten hat. Im allgemeinen wird sich diese Therapie aber schon der Kosten wegen verbieten.

Bei der Form der chronischen Hepatitis mit drohendem Übergang in Cirrhose müssen natürlich alle Allgemeinvorschriften aufs Gewissenhafteste durchgeführt werden. Nicht selten sind kürzere oder längere Perioden von Bettruhe nicht zu vermeiden. Auch hier soll die Kost so gehalten sein, daß der Appetit nicht erlahmt. Körperliche Schonung ist auch in den Zeiten, in denen der Kranke außer Bett ist, anzuraten.

Medikamentos kommt in diesen Fällen eine Leberextraktbehandlung mit Prohepar oder Ripason in Betracht. Verschiedene Autoren (Noelle, Kalk und Wildhirt, Knedel, Kuhn, Wasinski) haben über erfolgversprechende Beobachtungen über die Aussichten der Behandlung mit Leberextrakten bei diesen Formen der chronischen Hepatitis berichtet, in denen sie damit einen Stillstand der zum Fortschreiten neigenden Prozesse, allerdings nur bei genügend langem Vorgehen, beobachteten. Selbst Brodier, der sich über die Leberextraktbehandlung bei Cirrhosen skeptisch äußert, meint, daß man bei der chronischen Hepatitis noch weitere Erfahrungen und Ergebnisse kritischer Prüfungen abwarten müsse, ehe man zu einem gultigen Urteil über den Wert der Behandlung mit Leberhydrolysaten kommt. Es ist ihm durchaus zuzubilligen, daß man den Prozentsatz der Fälle, die damit zum Anhalten des Übergangs in die Cirrhose gebracht werden können, nur nach langen Zeiträumen übersehen kann, und auch dabei ist damit zu rechnen, daß, wie bei jeder Therapie, nur ein gewisser Teil der Fälle zur Ausheilung gebracht werden kann, während ein anderer Teil unweigerlich in das Stadium der ausgebildeten Cirrhose hinübergleitet. Aber auch wenn es nur gelingen würde, das Tempo dieses Weiteranschreitens zu verlangsamen, wäre schon viel erreicht. In dem Abschnitt über die

Lebercirrhose wird später ausgeführt daß eine Leberhydrolysatbehandlung bei den ausgebildeten atrophischen Cirrhosen nicht mehr viele Aussichten bietet aber um so mehr Aussichten je früher eine Cirrhose dieser Therapie zugeführt werden kann Diese Fälle von chronischer Hepatitis die erst die frühesten Anzeichen eines beginnenden Übergangs in cirrhotische Veränderungen zeigen müssen am ehesten die Gelegenheit bieten eine prophylaktische Wirkung der Leberextraktbehandlung zu erweisen Neuerdings steht mit Purinor ein Präparat zur Verfügung das neben verschiedenen Purinen vor allem Orotsäure enthält In mehr als zweijähriger Beobachtung haben wir bei langdauernder Anwendung dieses Präparats in einzelnen Fällen auch histologisch eine deutliche Besserung mit Rückbildung der entzündlichen Veränderungen nachweisen können (Beckmann Brigel und Mertz) Ähnliches haben Rossing u Mitarb gefunden Nach den Erfahrungen meiner Klinik kann man bislang den Eindruck haben daß diese Behandlung erfolgreich ist Als Beispiel siehe die Abb 27 a b u c aus der eine fast völlige Rückbildung der entzündlichen Infiltrate unter der Purinor Behandlung hervorgeht Ein abschließendes Urteil wird sich allerdings bei der Chronizität dieser Fälle erst nach Jahren herausbilden

Die therapeutischen Grundsätze nähern sich je weiter der Übergang in die Cirrhose fortschreitet denen die für das Frühstadium der Cirrhose gelten So kann es sein daß mit der Entwicklung von Ascites oder Ödemen die schon in diesem Stadium auftreten können die therapeutischen Gesichtspunkte in den Vordergrund treten die den Wasser und Mineralhaushalt betreffen Auf sie wird im Abschnitt über Cirrhose näher eingegangen werden

Die Therapie des erworbenen hamolytischen Ikterus nach chronischer Hepatitis deckt sich mit dem was im Abschnitt über den hamolytischen Ikterus ausgeführt wurde Jedoch ist der Erfolg einer Splenektomie bei dieser Form des erworbenen hamolytischen Ikterus noch fragwürdig Glueck schätzt den Erfolg bei sämtlichen Formen von erworbenem hamolytischem Ikterus auf 50% Neuerdings wird eine Behandlung mit ACTH oder Cortison für aussichtsreicher gehalten eventuell in Verbindung mit einer anschließenden Splenektomie (Saint und Gardner Sacks Workman und Jahn Gros und Weiss Stich Hennemann)

Die extrahepatischen Gallenwegserkrankungen im Verlauf einer chronischen Hepatitis bedürfen einer speziellen Behandlung Wenn es sich um cholangitische Veränderungen handelt kommt eine Therapie in Betracht wie sie im Abschnitt über die intrahepatische Cholangitis erläutert wird Eine unkomplizierte Cholecystitis wird eine feinvorteilige Kost unter Vermeidung von Fetten außer Butter Olivenöl und bester Margarine erfordern Ruhepausen nach den Mahlzeiten mit Wärmeauflagen und medikamentös antispastische Mittel (Atropin Buscopan u a) eventuell Urotropine Injektionen oder Bismut u oder per os Zweckmäßig sind Kuraufenthalte in Merkenheim Kissingen Bertrich im Ausland Vichy Schwalz Tarasp Montecatini u a Zu Hauskuren ist die Nürtinger Heilbrunnquelle zu empfehlen Ist schon eine Steatobildung eingetreten die zu ausgesprochenen Koliken wiederholter Art geführt hat so ist dringend Operation anzuraten weil die Gefahr besteht daß die schon geschädigte Leber sich nicht erholen kann ja sogar sich eine fortschreitende Tendenz der Leberstörung bemerkbar machen kann Dasselbe trifft



a



b



c

Abb. 9 a—c a) Chronische Hepatitis. Dichte entzündliche Infiltrate. Vergr. 100. Farb. H&E. b) Derselbe Fall nach 1monatiger Therapie. Deutlicher Rückgang der entzündlichen Infiltrate. c) Derselbe Fall nach 1 Jahr konsequenter Therapie. Nur noch ganz vereinzelt kleine entzündliche Infiltrate.

zu für die Fälle in denen dauernd rezidivierende entzündliche Prozesse auf die Leber übergreifen drohen und den Übergang in die Fibrose bzw. Cirrhose beschleunigen können. In solchen Fällen soll mit der Operation auch bei noch stein freien Gallenwegen nicht länger zugewartet sondern auf Operation gedrängt werden. Die Operationsgefahren sind dabei geringer als wenn zugewartet wird bis irreparable Veränderungen eingetreten sind.

V. Die Lebercirrhosen

Der klinische Begriff einer *Lebercirrhose* ist gekennzeichnet durch den Befund einer mehr oder weniger vergrößerten Leber von harter Beschaffenheit vielfach mit unregelmäßiger höckeriger Oberfläche ohne besondere Empfindlichkeit und die mehr oder weniger starken Erscheinungen einer Störung des Portalkreislaufs. Diese kann sich nur in einem Meteorismus des Leibes mit Blähungsneigung und uncharakteristischen Magendarmerscheinungen äußern oder schon die Bildung von Ascites nachweisen lassen. In den weiter fortgeschrittenen Stadien zeigt sich Erweiterung der Bauchvenen bis zu dem ausgeprägten Bilde des Caput medusae. Dazu kommen eine Reihe weiterer Symptome subjektiver wie objektiver Art die dem Erfahrenen einen diagnostischen Hinweis geben wie gastrische Beschwerden, zunehmende Appetitlosigkeit, schmutzig fahle Hautverfärbung aber auch Pigmentierungen. Auftreten von Kapillarerweiterung in Form von Sternchenfiguren oder Rötung der Handinnenflächen (Palmarerythem). Mit der Zeit kommt es zu Änderungen der Behaarung des Körpers speziell Schütterwerden der Achsel- und Schambehaarung und Hodenatrophie. In den Spätstadien der atrophischen Cirrhose mit kleiner werdender und manchmal überhaupt nicht mehr fühlbarer Leber kann das Bild so sehr einer schweren zehrenden Krankheit gleichen daß der äußere Aspekt zunächst eine maligne Geschwulst vermuten läßt. Oft kann dann der Nachweis einer vergrößerten Milz die Diagnose klären.

Liegt das Vollbild einer Lebercirrhose vor so sind im allgemeinen die Symptome so eindeutig daß die Diagnose für den praktischen Arzt keine Schwierigkeiten bereitet. Anders liegen die Dinge jedoch bei den Frühstadien. Wir sind heute auf Grund der biopsischen Untersuchung besser als früher über die Entwicklungsdauer einer Cirrhose orientiert und kennen neben Verlaufsformen von wenigen Jahren solche die sich über Jahrzehnte hin erstrecken und teilweise lange Remissionen aufweisen. Dies ist der Ausdruck der erstaunlichen Regenerationsfähigkeit der Leber die dieses Organ in die Lage versetzt auch relativ weitgehenden Untergang von Leberparenchym durch Bildung neuen funktionstüchtigen Gewebes zu ersetzen. Für den Praktiker kann es jedoch äußerst schwierig sein zu entscheiden ob die vergrößerte und indurierte Leber schon der Ausdruck einer Cirrhose ist ob eine akut aufgetretene Leberschwellung oder ein längst abgelaufenes Narbenstadium vorliegt. Oft allerdings wird eine genaue Erhebung der Anamnese nachweisen lassen daß cholangitische oder cholecystitische Entzündungsvorgänge kardiale Stauungszustände oder eine früher durchgemachte Leberdystrophie mit im

Spiele sind. Es gibt aber auch Fälle mit völlig stummer Anamnese, bei denen nur zufällig anlaßlich einer andersartigen Untersuchung eine Lebervergrößerung mit Verhärtung festgestellt wird und der Patient überhaupt keinerlei in dieser Richtung sprechende Beschwerden aufweist und auch früher keinerlei ähnliche Klagen hatte. Es ist auch nicht bekannt, daß früher einmal eine Gelbsucht vorlag oder ein Druck in der Leber- und Gallengegend bestand, noch irgendwelche Magendarmerscheinungen geklagt wurden.

Um uns diese Variationsmöglichkeiten im klinischen Bilde der Lebercirrhose klar zu machen, müssen wir auf die Ätiologie der Erkrankung zurückgehen und auf die modernen Theorien ihrer Entstehung eingehen.

A. Die Ätiologie der Lebercirrhosen

Im Vordergrund stehen nach neueren Anschauungen 2 Hauptursachen, nämlich die entzündliche Form und die auf Ernährungsstörungen beruhende Entstehungsform, wobei noch fraglich ist, wieweit toxische Momente eine Rolle mitspielen.

1. Die entzündliche Entstehung der Lebercirrhose

Die Lebercirrhose kann das fortschreitende Stadium einer akuten Hepatitis sein und das Analogon einer Schrumpfleber als Folgestadium einer akuten Nephritis darstellen. Dabei kann sich eine solche Cirrhose schon relativ rasch aus einer akuten Hepatitis entwickeln oder erst im langsamen Ablauf des entzündlichen Geschehens aus einem subchronischen oder chronischen Stadium. Schon Eppinger hat den Übergang aus einem katarrhalischen Ikterus in eine Lebercirrhose für wahrscheinlich gehalten, ebenso wie v. Bergmann auf solche Möglichkeiten hinwies. Die zahlenmäßig aber so ausgedehnten Beobachtungen und Erfahrungen während des 2. Weltkrieges und der Nachkriegszeit an Hepatitis-Pandemien haben diesen Ablauf bei nicht ausgeheilten oder chronisch verlaufenden Fällen in vielfacher Hinsicht nachweisen lassen. Der Verlauf kann ganz wechselnd sein. Ich beobachtete Fälle, die schon 2 Jahre nach Beginn der akuten Hepatitis in foudroyantem Verlauf im Stadium der atrophischen Lebercirrhose zum Exitus kamen, aber auch andere, bei denen erst in jahrelangem Verlauf ein allmählicher Übergang aus einem noch chronischen Stadium in das der Lebercirrhose vor sich ging. Nicht selten sind dabei die entzündlichen Erscheinungen ganz verschieden in den einzelnen Leberlappen verteilt. Derartige Beobachtungen, sowohl klinischer Art wie speziell auch mit biopsischen Methoden kontrolliert, liegen schon von vielen Seiten vor (Kalk, Sherlock, Stormer, Reuerts u. a.). Kalk konnte erstmals im Laparoskop den einwandfreien Beweis erbringen, daß sich aus einer protrahiert verlaufenden Hepatitis eine Cirrhose entwickeln kann. Die Entstehung einer Lebercirrhose aus einer akuten Hepatitis wird weitgehend wahrscheinlich gemacht, wenn anamnesticisch in kürzerem oder längerem Abstand eine akute, ikterisch verlaufende Hepatitis vorausging. Aber in vielen Fällen ist davon nichts bekannt, ebenso auch nichts von toxischen Momenten einer chronischen Leberschädigung, auf die in Balde noch einzugehen sein wird. Es konnte dann immer noch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß vor Jahren eine unerkannte anikterische Hepatitis durchgemacht wurde, die eben erst nach

langer Dauer in das Stadium der Cirrhose überging. Das Vorkommen solcher Fälle muß man sicher annehmen, sie lassen sich aber nicht eindeutig beweisen, nur vermuten, wenn keine sonstigen Ursachen nachweisbar sind.

Eine andere Entstehungsmöglichkeit einer Lebercirrhose durch entzündliche Vorgänge ist die auf dem Boden cholangitischer und cholangiolitischer Veränderungen, aber auch durch Steinerkrankung oder Narbenbildung bedingte, durch cholestatische Momente entstandene biläre Cirrhose. Als weitere Möglichkeit kommt die Cirrhose auf dem Boden einer mehr oder weniger funktionell entstandenen intrahepatischen Gallenstauung in den Cholangiolen vor, wie sie von Watson als eine der Formen der akuten Hepatitis angesehen wird, die in die biläre Cirrhose, die früher sogenannte Hanotsche Cirrhose, übergehen kann. Wir müssen zweifellos diese beiden Typen der Lebercirrhose, die Laennec'sche Form und die biläre Cirrhose, klinisch in vielen ihrer Symptome unterscheiden. In ihren Ursachen, nämlich den Entzündungserscheinungen, sei es auch von verschiedenen Angriffspunkten aus, sind sie jedoch in vielfacher Hinsicht übereinstimmend.

2 Die Entstehung der Lebercirrhose als Ernährungsmanagerscheinung

Die experimentelle Beobachtung, daß langdauernder Eiweißmangel und gleichzeitiges Fehlen von lipotropen Stoffen bei Ratten zu Lebercirrhose führt, hat auch für die klinische Erklärungsmöglichkeit für die Entstehung einer Lebercirrhose unter ungünstigen Ernährungsbedingungen beibringen lassen. Allerdings ist hierbei manches nicht so klar wie im Experiment. Aus den statistischen Zahlen über die Cirrhosehäufigkeit in China, Indien, Südafrika, wie sie von Ratnoff und Patel, aber auch Wahl angegeben werden, scheint neben den tropischen Erkrankungen mit Leberbeteiligung in erster Linie Mangelernährung in Frage zu kommen. Für Indien liegen derartige Untersuchungen eindeutiger Art von Fernando Medonca und Rajasuriya, für Südafrika von Gillman und Gillman in ausgedehnten Beobachtungen an der südafrikanischen Urbevölkerung vor. Dabei wurde auch auf Beziehungen zur Pellagra und Eisenstoffwechselstörungen hingewiesen. Auch Kalk konnte bei Rußlandheimkehrern Cirrhosen laparoskopisch nachweisen, die er auf Mangelernährung bezieht. Seine Beobachtungen konnte ich bei einigen Fällen laparoskopisch bestätigen, wenngleich auch dabei nicht immer mit Sicherheit vorausgegangene akute Hepatitiden abzulehnen sind. Was jedoch besonders auffällig ist, bleibt die Tatsache, daß bei uns in Deutschland trotz langjähriger excessiver Eiweißmangelernährung in der Hungerzeit der Nachkriegsjahre keinerlei solche zu Cirrhosebildung neigenden Lebererkrankungen in vermehrter oder zum mindesten verwertbarer Zahl zur Beobachtung kamen. Eindrucksvoll sind auch die eingehenden Untersuchungen von Sherlock und Walshe bei Mangelernährten in Wuppertal bei nicht unerheblichem Eiweißdefizit in der Ernährung über 1 Jahr, bei denen keinerlei wesentliche Leberschädigungen und bioptisch weder Erscheinungen von Nekrose, Cirrhose oder Fettinfiltration, dagegen aber vermehrte Eisensablagerungen festgestellt werden konnten. So bleibt es zunächst jedenfalls noch unklar, warum solche offenbar in anderen Ländern wahrscheinlich als Ernährungsmanagerscheinungen auftretenden Formen von Lebercirrhose in Europa zum mindesten nicht in ausschlaggebendem Maße zu finden sind. Möglich wäre, daß gleichzeitige

Vitaminmangelschaden vorhegen müssen. Jedenfalls konnten die Beobachtungen von Gillman und Gillman mit pellagroiden Zuständen bei vorwiegender Malsernahrung daran denken lassen, obwohl das Krankheitsbild der Pellagra nach meinen eigenen Beobachtungen in Rumänien (Beckmann und Janssen) nicht zu dem Auftreten von Lebererkrankungen führt. Auch ließe sich daran denken, daß toxische oder infektiöse Momente zu der Mangelernährung hinzutreten und erst diese Summation zu dem Endstadium der Cirrhose Veranlassung gibt. Allerdings sind die Angaben der verschiedenen Autoren über die Bedeutung chronischer Infektionskrankheiten in den tropischen Ländern für die Entstehung der Cirrhose recht wechselnd. So wird z. B. die Bedeutung einer chronischen Malaria oder einer Amobenruhr von zahlreichen neueren Autoren als gering eingeschätzt. Jedoch hält Wahl nach Beobachtungen in Indien für wahrscheinlich, daß neben Mangelernährung auch schädigende Toxine bakterieller Art eine wesentliche Rolle mitspielen.

Die rein experimentellen Beobachtungen zeigten als wesentliche Folge von Eiweißmangel und Mangel an lipotropen Stoffen das Auftreten einer Fettinfiltration, aus der sich dann nach einiger Zeit die ersten Anzeichen entzündlicher Art mit allmählich immer mehr zunehmender Fibrose und bindegewebiger Umbildung mit Abschnürung von Leberninseln entwickeln, also dem typischen Umbau des Lebergewebes. Glynn Himsworth und Lindau haben nun experimentell festgestellt, daß nicht nur Fettinfiltration zur Cirrhose führt, sondern auch andere Stoffe, die die Leber infiltrieren, wie z. B. Glykogen bei der Speicherkrankheit oder Kollidon und ähnliche. Auch die Hämosiderose im Sinne einer Eisenspeicherkrankheit konnte in diesem Sinn als Reiz wirken, wie ja auch Gillman solche Entstehungsmöglichkeiten für Hamochromatose als Mangelernährungsschaden wahrscheinlich gemacht hat. Untersuchungen an meiner Klinik (Brugel und Pietzonka) haben gezeigt, daß sich bei Patienten, die eine schwere Mangelernährung durchgemacht haben, histologisch eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber nachweisen läßt.

3. Entstehung der Lebercirrhose durch Alkoholabusus

Wie steht es nun mit dem Alkohol? Es kann für jeden Arzt keinem Zweifel unterliegen, daß der Alkohol für die Entstehung einer Lebercirrhose vielfach von ausschlaggebender Bedeutung ist. Man hat den Alkohol als das Lebensgift par excellence angesprochen und jede Lebercirrhose als alkoholisch gedeutet. Sicher zu Unrecht, denn wir wissen von Sektionsbefunden, daß selbst trunkfeste Zecher bis zum Tode eine völlig normale Leber haben können und daß auch Antialkoholiker an Cirrhose erkranken und sterben. Man hat die Beimengungen bei Zubereitung und Kelterung des Weins bezichtigt und an Arsen, Kupfer, Mangan und ähnliches gedacht. Auch Schwefelrückstände beim Reinigen von Fässern, Blei, ja selbst Teerrückstände des Tabaks wurden für schuldig gehalten. Aber ein gesicherter Einfluß aller dieser mehr oder weniger hypothetischen Giftstoffe hat sich bis jetzt nicht beweisen lassen. Jedoch scheint der Reinheitsgrad verschiedener Alkoholsorten von Bedeutung zu sein. Nach englischen Autoren führt der Genuß von Gin oder schlechtem Fusel eher zu Cirrhose als der von gutem Whisky. Immerhin dürfte dabei neben der Qualität auch die Quantität des Alkoholkonsums wichtig sein. Andererseits sind ja nicht die gelegentlichen Excesse ausschlaggebend, sondern der konstante Dauer-

genuß von Wein oder Schnaps bzw. beider zusammen über Jahre und Jahrzehnte weg. Neuere Anschauungen nehmen nun an, daß auch der Alkohol nur insofern zur Entstehung einer Lebercirrhose führe, als er indirekt einen Ernährungs-schaden herbeiführt. Frühere Autoren glaubten, daß eine gastrointestinale Toxinwirkung auf dem Boden der chronischen Gastritis des Alkoholikers ausschlaggebend sei. Tierexperimentelle Untersuchungen sind auf diesem Gebiet kaum beweisend, vor allem auch bei der Schwierigkeit, dem Menschen ähnliche Versuchsbedingungen bei geeigneten Tierarten zu reproduzieren, worauf schon Moon hingewiesen hat. In zahlreichen Experimenten mit Alkoholgaben über längere Zeiträume ließen sich vergleichende Zustände von Cirrhose nur erreichen, wenn gleichzeitig noch zusätzliche Schädigungen durch Infektiose oder Ernährungsmomente hinzukamen. In eigenen mehrjährigen Versuchen an Hunden ließ sich mit Alkohol allein nie eine Cirrhose nachweisen; dagegen kam es zu einwandfreier Lebercirrhose, wenn gleichzeitig ein Infekt von seiten der Gallenwege gesetzt wurde. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen angehängerischer Autoren aus den letzten Jahren (Chaikoff u. Mitarb., Best u. Mitarb. u. a.) sprechen mehr dafür, eine durch Alkoholgiftwirkung bedingte Mangelernährung verantwortlich zu machen. Best u. Mitarb. leiten auf Grund ihrer experimentellen Beobachtungen eine direkte Giftwirkung des Alkohols auf die Leberzelle durchaus ab. Sie konnten nämlich ebenso wie mit Alkohol auch mit Zuckerlösungen bei Ratten Cirrhosen erzeugen und erklären dies dadurch, daß auf beiderlei Weise durch solche als Kalorienersatz wirkende Stoffe ein Defizit in der Grundernährung eintrete, das zur Fettinfiltration der Leber und sekundär zur Fibrose führe. Wird ein dadurch entstehender Mangel an lipotropen Stoffen und Vitaminen gleichzeitig behoben, so bleibt trotz Alkohol oder Zuckerlösung eine Cirrhose aus. So wertvoll und interessant diese Tierexperimente sind, so muß doch noch fraglich erscheinen, ob diese an der Rattenleber gefundenen Verhältnisse ohne weiteres auf die menschliche Leber übertragbar sind.

Wir können nach Demole die Entstehung der Lebercirrhose klinisch mit diesen Beobachtungen in Einklang bringen, wenn es sich um schwere Potatoren, vor allem auch Schnapssäufer handelt, die infolge ihrer meist schweren Alkoholgastritis oder ihrer schon weit fortgeschrittenen Lebererkrankung inappetent sind und zum mindesten schlecht essen und sich dadurch mangelhaft ernähren. Dabei handelt es sich aber meist um fortgeschrittene Formen. In den Frühstadien der Cirrhose pflegt jedoch der Appetit meist noch gut zu sein und keinerlei Grund für die Annahme einer Mangelernährung zu bieten. Bekanntlich sind diese Typen weinfreudiger Art auch gute Esser und was sehr wichtig erscheint, vor allem Eiweißliebhaber. Sie durften also nicht unbedingt unter einem Mangel an lipotropen Stoffen stehen. Ich habe jedenfalls bei der Mehrzahl meiner unter derartigen Lebensgewohnheiten lebenden Patienten keinerlei Mangelerscheinungen festgestellt, aber doch schon Fettleber mit mehr oder weniger ausgedehnter Lebercirrhose laparoskopisch und histologisch beobachten können.

Es muß also zweifellos außer dem Alkohol noch ein zweiter schädigender Faktor hinzukommen, ehe es zur Entstehung einer Lebercirrhose kommt. Von Voegtlin, Bro. und Moss wurde in eingehenden Untersuchungen bei 300 chronischen Alkoholikern nachgewiesen, daß auch die Leberschädigungen bei chronischem Alkoholis-

mus, soweit sie noch nicht zur Cirrhose geföhrt haben, wieder reversibel sind, übrigeus auch die akuten Alkoholintoxikationen (s. Bergmann, Beckmann). Wozu hervorzuheben ist jedoch ihre Behauptung, daß auch chronischer Alkohol nicht zu einer fortschreitenden Erkrankung der Leber im Sinne einer Portalcirrhose prädisponiere. Also ebenfalls wieder ein Hinweis auf die schon oben erwähnte Tatsache, daß nur immer gewisse Menschen unter chronischem Alkoholkonsum erkranken, andere aber nicht. Dies läßt auch viel eher daran denken, daß infektiöse oder toxische Schädigungen für die Auswirkung der Alkoholnervenschädigung sind, auch wenn sie vielleicht nur zeitlich beschränkt und relativ gering waren. Dieser Gedanke hat mehr Wahrscheinlichkeit als ein theoretischer Nachteil, wenn auch er meist retrospektiv nicht mehr beweisbar ist.

Über die Bedeutung des Alkohols sind zahlreiche Statistiken veröffentlicht worden, die auch nach den geographischen Verhältnissen variieren. In Amerika gaben 1901 und Patek 54% aller Cirrhosen als alkoholisch an, Howard und Watson machten auf die Unterschiede zwischen Land- und Stadtbevölkerung aufmerksam, sie bei ländlicher Bevölkerung nur 22% mit vorausgehendem Alkoholismus antraten. In Istanbul fand dagegen Saglam unter 106 Cirrhosen 83% die ihrem Leben Alkohol zu sich genommen hatten, allerdings unter den schlechten Lebensbedingungen der ärmeren Bevölkerung standen. Bei uns kann man sich des Eindrucks erwehren, daß mit der Besserung der Ernährung und den zunehmenden Möglichkeiten der Alkoholbeschaffung die Zahl der Lebercirrhosen ansteigen beginnt.

Thaler ist der Ansicht, daß diese ätiologische Zerteilung der Cirrhosen pathologisch-anatomisch zu erkennen ist und sich als postinfiltrative Cirrhose, Form der diffus pseudolobulären Cirrhosen oder als monolobuläre Cirrhose, Form der chronischen Erkrankungen der Gallenwege, den posthepatitischen Cirrhosen mit den wichtigsten Vertretern der postnekrotischen Cirrhose gegenüberstellen läßt. An dieser Stelle machen Albot, Herman und Corteille an Hand eines besonders eingehend verfolgten Falles von Fettleber mit Übergang in Alkoholkirrhose darauf aufmerksam, daß der Satz von Fiessinger zutrifft, der sagte: „Es gibt nur eine Cirrhose.“ Nach diesen Autoren ist auch bei diesen scheinbar infiltrativ entstandenen Cirrhosen das Ausschlaggebende, daß intermittierend eine Hepatitis auftritt, die erst dem Boden der Entzündung die auch diesmal postnekrotisch entstandene Cirrhose im Gefolge hat. Daß dieser Gesichtspunkt viel für sich hat, ist nicht zu bezweifeln, wenn man bedenkt, wie häufig auch bei der ätiologisch einwandfreien Alkoholkirrhose sich Perioden von parenchymatöser Entzündung klinisch nachweisen lassen, die auch laparoskopisch und histologisch erhärtet werden können.

B. Die Klinik der Lebercirrhose

Die klinischen Symptome einer Lebercirrhose sind durchaus gleichartig und unabhängig von ihrer Ätiologie, ob es sich um eine posthepatitische oder um eine alkoholische Cirrhose handelt, aber auch welche spezielle pathologisch-anatomische Form dabei vorliegt. Es soll daher zunächst die Symptomatologie im allgemeinen geschildert und erst später auf einzelne Unterschiede eingegangen werden.

Zunächst muß für die Praxis unterschieden werden zwischen dem Frühstadium dem Vollstadium und dem Endstadium der Lebercirrhose da damit schon gewisse Kriterien bezüglich Prognose und Therapieaussichten gegeben sind. Man kann auch zwischen *kompensierter* und *dekompensierter* Cirrhose unterscheiden ein Begriff der vielfach von amerikanischen Autoren verwendet wird. Ob es sich dabei tatsächlich um eine Kompensation handelt also um eine noch weitgehend intakte Funktionsleistung trotz schon bestehender anatomischer Veränderungen und ohne auch weitere sekundäre Erscheinungen, läßt sich meist vom Praktiker am Krankenbett allein noch nicht entscheiden sondern bedarf erst einer meist klinischen Kontrolle durch geeignete Spezialuntersuchungen. Wir werden auf diese Einzelheiten noch einzugehen haben halten es aber nicht für richtig diese zum Maßstab einer Einteilung zu nehmen zum mindesten da die oben vorgesehene für die Bedürfnisse der Praxis wohl klarer und eindeutiger sein dürfte.

1. Das Frühstadium

Wie schon erwähnt kann der Nachweis einer schon bestehenden Lebercirrhose ganz zufällig erfolgen. Anlaßlich einer andersartigen oft damit nicht zusammenhängenden Krankheit oder Beschwerde wird zufällig bei der Untersuchung des Abdomens festgestellt daß eine vergrößerte in ihrer Konsistenz verhartete und oft eine schon deutlich höckerige Oberfläche aufweisende Leber nachweisbar ist von deren Vorhandensein der Patient oft noch keinerlei Ahnung hatte und die ihm auch keinerlei Beschwerden machte. Es mag vielleicht sein daß der Leib im ganzen etwas aufgetrieben erscheint. Dies muß aber keineswegs der Fall sein. Bei genauer Prüfung zeigt sich auch die Milz vergrößert und sei es nur perkutorisch. Der Nachweis der Milz ist aber keineswegs obligat.

Im Gegensatz zu diesen wenn man so sagen kann „blandem“ völlig symptomlosen Fällen fallen aber dem aufmerksam und sorgfältig untersuchenden Arzt doch auch oft nur andeutungsweise vorhandene Symptome auf die ihn an die Leber denken lassen und die eine eingehende Prüfung erforderlich machen. Das sind einmal die Fälle mit unerklärlichen und unbestimmten Magendarmerscheinungen und wechselnden Leibbeschwerden. Es muß noch kein deutlicher Meteorismus vorhanden sein aber doch eine gewisse Blahungsneigung mit leichter Obstipation die nicht schon seit langem als habituelle Obstipation bestand sondern erst in der letzten Zeit oder wenigstens seit einigen Jahren besteht. Selbst bei eingehender Untersuchung des Magendarmkanals finden sich nie erhebliche oder ausschlaggebende Veränderungen. Das einzige bleibt vielleicht ein leichter Reizzustand im Sinne einer Gastroduodenitis oder auch nur funktionelle Peristaltikänderungen oder auch spastische Erscheinungen. Dyskinesien der Gallenwege brauchen nicht vorzuliegen.

Es können aber auch keinerlei abdominelle Beschwerden bestehen. Der Patient kommt in die Sprechstunde wegen eines unbestimmten Müdigkeitsgefühls eines Nachlassens der Leistungsfähigkeit. Symptomen die vielleicht rein nervös gedeutet und mit einer beruflichen Überlastung oder sonstigen Überbeanspruchung erklärt werden. Dabei brauchen sowohl Appetit wie die Magendarmfunktionen in keiner

Weise gestört zu sein. Ich habe eine Reihe von Fällen gesehen, die als Herzkrankte liefen, weil man die Lebervergrößerung auf eine kardiale Stauung bezog. Dabei fanden sich im Ekg. pathologische Veränderungen, die als Myokardschaden oder Coronarinsuffizienz gedeutet wurden, aber als Myokardose im Sinne *Wuhrmanns* zu deuten waren. Eine monatelange Strophanthin- oder Digitalisbehandlung blieb erfolglos. Die Herzstörungen änderten sich erst unter der Therapie der Cirrhose.

Ein Beispiel ist folgender Fall: E. K., F., 64 J. klagt seit einiger Zeit über diffuse allgemeine Beschwerden, unter anderem auch Herzbeschwerden. Bei genauer klinischer Untersuchung kann, mit Ausnahme einer derben hockrigen und vergrößerten Leber, nichts Pathologisches festgestellt werden. Die Leberfunktionsprüfungen fallen alle normal aus. Bei der Laparoskopie findet sich jedoch der typische Befund einer atrophischen Lebercirrhose in einem schon fortgeschrittenen Stadium. Mikroskopisch einwandfreier Umbau, typische Cirrhose. Anamnestisch war nichts über eine frühere vorausgehende Lebererkrankung zu ermitteln.

Die Symptomarmut eines solchen Frühstadiums der Cirrhose kann überraschend sein. Irgendwelche Hautveränderungen können fehlen, allerdings kann manchmal ein fahles, etwas schmutziggraues Kolort angedeutet sein, wie es meist in den Spätstadien, speziell auch bei der Hamochromatose, zunehmend deutlicher wird. Mehr bei den alkoholischen Frühformen kann eine veränderte Kapillardurchblutung angetroffen werden, wobei vor allem im Gesicht und an den oberen Thoraxpartien eine leicht bläulichrötliche, teilweise fleckenartige Farbänderung erkennbar wird. Sternchenfiguren und Palmarerythem sind in diesem Stadium noch selten, aber doch gelegentlich zu entdecken. Dagegen sind Venenerweiterungen an der Bauchwand noch nicht sicher erkennbar, während sie bei der Laparoskopie sowohl im durchscheinenden Licht wie auch an der Innenseite der Bauchwand in einer deutlich vermehrten Venenzeichnung am Peritoneum wie am Ligament schon sichtbar sein können. Auch Ösophagusvarizen sind noch nicht nachweisbar.

Mit Hilfe der Funktionsprüfungen kann in diesem Frühstadium mit der einen oder anderen Probe schon ein verdächtiger Befund erhoben werden, etwa einer leicht positiven Takata- oder Grosschen Probe, auch einer nach *Strehler* modifizierten verfeinerten Galaktoseprobe oder der Santoninprobe, häufig aber fallen die Funktionsproben noch völlig normal aus. Am ehesten dürfte bei elektrophoretischer Untersuchung eine Veränderung des Eiweißbildes mit Anstieg der γ -Globuline einen Anhalt ergeben, da hierin am frühesten sich ein sonst symptomloses Bild äußern kann. Ebenso wird oft schon eine positive Aldehydprobe im Urin deutlich sein.

Bei dieser Symptomarmut des Anfangsbildes kann es nun äußerst schwierig sein, auf Grund des vorliegenden Befundes zu einer sicheren Diagnose zu kommen. Um so schwieriger als auch die Differentialdiagnose gegenüber einer akuten, erst kurzfristigen Schwellung, einer Stauungsleber oder einem Tumor unmöglich wird, da auch der Urobilinkörpermachweis wie die Änderungen des Bluteiweißbildes zu unbestimmt sind.

In diesem Stadium kann jedoch die sichere Diagnose schon durch die Laparoskopie mit gezielter Leberpunktion gestellt werden. Ich habe zwar mit der blinden

Leberpunktion auch eindeutige Resultate erhalten und gelegentlich wird die blinde Punktion notwendig wenn Adhasionen oder sonstige Komplikationen die Laparoskopie verhindern. Aus vielfacher Erfahrung heraus halte ich jedoch die Laparoskopie für wichtiger um das makroskopische Bild der Leber zu übersehen. In einer nicht so kleinen Zahl von Fällen sieht man wie auch schon früher bei der akuten und chronischen Hepatitis betont wurde, auffallende Unterschiede zwischen den einzelnen Leberlappen die mit einer blinden Punktion nicht erfaßt werden. Ein solches Bild zeigt z. B. Abb. 28 bei der der linke Leberlappen wenig verändert erscheint während der rechte schon eine deutliche Höckerung aufweist. Es kann selbst bei beginnenden Zuständen das makroskopische Aussehen beweisender als



Abb. 28 Lebercirrhose Unterschiedliche Veränderungen an den beiden Leberlappen



Abb. 29 Fettleber Leber geschwollen Oberfläche glatt und von rotlich brauner Farbe

der Punktionsbefund sein da ja bekanntlich trotz der Führung durch das Auge die Punktionsnadel zufällig die pathologischen Gewebsabschnitte nicht erfaßt haben kann. Allerdings bleiben dies Ausnahmen. Es kann auch in einem Leberabschnitt noch der Befund einer chronischen Hepatitis in anderen Abschnitten aber schon der deutliche Übergang in Cirrhose mit einwandfreiem Umbau vorhanden sein. Solche Ungleichheiten im Befallensein der verschiedenen Leberabschnitte erklären dann einwandfrei den negativen Ausfall der Funktionsprüfungen. Hier ist der klinische Befund ausschlaggebender als alle Laboratoriumsergebnisse.

Mit dem positiven makroskopischen und mikroskopischen Befund bei Laparoskopie und gezielter Punktion ist nun der einwandfreie Nachweis einer Lebercirrhose im Frühstadium erbracht wenn auch damit die Ätiologie noch nicht geklärt ist.

Ein weiteres Frühstadium allerdings vorwiegend alkoholischer Genese ist das Stadium der *Fettleber*. Dabei ist ebenfalls eine Vergrößerung der Leber mit deutlicher Konsistenzvermehrung aber ohne Induration und Höckerung der Oberfläche nachweisbar. Die Beschwerden können ähnlicher Art sein aber auch völlig fehlen.

Nicht selten wird auch hier die Diagnose oder wenigstens der Verdacht nur gewissermaßen nebenbei erhoben

Auf die Fettleber wird später noch näher eingegangen werden. Hier mögen nur die wichtigsten Punkte wegen ihrer Bedeutung für die Früherkrankung der Cirrhose erwähnt werden. Mit Ausnahme des Palpationsbefundes ist die übrige Symptomatik äußerst dürftig. Die Beobachtung von *Robbers*, daß häufig als Frühsymptom ein erhöhter Bilirubin Gehalt im Serum oder gar ein Subikterus bestehe, kann ich auf Grund meiner Erfahrung nicht bestätigen. Es fällt sogar auf, daß im allgemeinen kaum ein pathologischer Befund im Blut oder auch im Urin zu erheben ist. Auch die Funktionsprüfungen fallen allermeist normal aus. Auch der

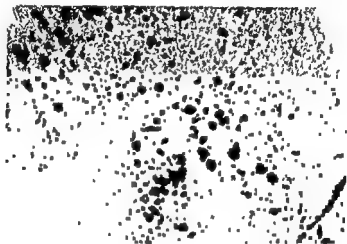


Abb 30 Fettleber Derselbe Fall wie Abb 29 Diffuse, vorwiegend großtropfige Verfettung der Leber Vergr. 170 Farb. Scharlachrot

Gehalt an Cholesterin und Cholesterinester ist meist nicht verändert. Über das Verhalten der Phospholipide siehe später.

Auch hier geben wieder die biopsischen Methoden den Ausschlag. Im makroskopischen Bild zeigt sich bei der Laparoskopie die Leber im ganzen geschwollen mit glatter Oberfläche und einer hellbraunen bis rötlichbraunen Farbe (s. Abb. 29). Bei der mikroskopischen Untersuchung des Punktatzylinders ist ohne weiteres die mehr oder weniger starke großtropfige Verfettung nachweisbar (s. Abb. 30).

Kalk hat schon darauf hingewiesen, daß bei einer entzündlich aus einer Hepatitis hervorgegangenen Cirrhose keinerlei Fettinfiltration vorzukommen pflegt. Allerdings betonen Voegt wie auch Hull, daß es auch bei chronischer Hepatitis solche mit Fettleber einhergehenden Fälle gibt. Es dürfte dies auch nach meinen Beobachtungen das weitaus seltenere Verhalten sein, wenngleich ich auch bei einem über Jahre biopsisch kontrollierten Fall den Übergang aus einer sicheren akuten über eine chronische Hepatitis in Cirrhose beobachtete, der mit großtropfiger Fett einlagerung im rechten Leberlappen einherging. Aber in den meisten Fällen dürfte

in erster Linie die alkoholische Ätiologie ausschlaggebend sein. Die Prognose ist in diesem Frühstadium der Fettleber zweifellos ungleich besser als bei dem oben geschilderten, aus einer chronischen Hepatitis entstandenen entzündlichen Frühstadium. Es kann dabei mit entsprechenden strengen therapeutischen Maßnahmen dem Prozeß Einhalt geboten werden, wenn allerdings gleichzeitig Alkoholabstinenz gehalten wird. Jedenfalls dürfte nach allem, was wir wissen bei einigermaßen längerer Dauer der Fettleber und ungünstigen Verhältnissen der cirrhotische Prozeß unweigerlich weiter fortschreiten und in gleicher Weise in dasselbe Bild übergehen, das wir bei entzündlicher Genese kennen. Daß dabei auch sekundär entzündliche Momente eine wesentliche Rolle spielen können, geht aus der oben zitierten Beobachtung von Albot und Cortesillo hervor.

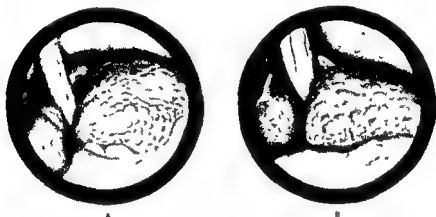


Abb 31 a) Fettleber b) Derselbe Fall 1 Jahr später, nach erneutem Alkoholabusus. Oberfläche nicht mehr glatt, sondern schon deutlich gehockert.

Ein Beispiel gibt folgender Fall E, ♂ III J. Seit Jahren reichlicher Weingenuss täglich bis 2 Liter. Wegen zunehmenden Drucks im Oberbauch und Magenbeschwerden Klinikaufnahme. Es findet sich eine 3 Querfinger vergrößerte Leber mit gleichmäßiger Oberfläche. Milz nicht fühlbar. Außer Anacidität kein krankhafter Befund am Magendarmkanal. Leberfunktionen normal. Bei der Laparoskopie einwandfreier Befund einer Fettleber (s. Abb 31 a). Nach 4wöchiger intensiver Therapie ist die Leber intakt, von deutlich brauner Farbe ohne deutliche Hockerung, auch mikroskopisch das Fett völlig verschwunden und die Leberzellen einwandfrei. Keine Verbreiterung der Glissonschen Dreiecke, keine Infiltration, keine

rhose. In der erst
auch ohne Alkohol
täglich dann immer
kommt. Eine erneu

Fettleber, aber nun ist die Oberfläche nicht mehr glatt, sondern zeigt schon eine deutliche Hockerbildung (s. Abb 31 b). Wenn auch mikroskopisch noch immer kein Umbau im Sinne einer pathologisch-anatomisch sichergestellten Cirrhose vorliegt und die Fettinfiltration noch überwiegt, ist doch aus dem makroskopischen Befund das Fortschreiten der Erkrankung erkennbar.

2. Das Vollstadium

Das klinisch voll ausgebildete Holestadium der Krankheit zeigt sich subjektiv seltener in jahrelang zunehmenden Beschwerden, *wenngleich auch dies vorkommt*, vielmehr wird ein mehr oder weniger akutes Ereignis angeschuldigt, sei es irgend welche schwerverträgliche Mahlzeit, eine Überanstrengung oder eine fieberhafte interkurrente Erkrankung. Manchmal tritt eine ikterische Verfärbung der Skleren oder ein intensiver Icterus auf und führt auf die Fährte. Meist sind es aber zunehmende Leibesbeschwerden, vor allem Druck und Völlegefühl im Leib mit Blähungsneigung und zunehmende Appetitlosigkeit, die den Kranken zum Arzt führen. Das Vollstadium kann recht plötzlich innerhalb weniger Wochen in Erscheinung treten, obwohl nach dem ganzen Befund anzunehmen ist, daß das Leiden schon auf Jahre zurückgeht, ohne daß aber dem Kranken bis dahin irgendetwas an Beschwerden zum Bewußtsein gekommen ist.

Die Leber ist auch in diesem Stadium noch deutlich vergrößert, fühlt sich *derb an mit abgestumpftem Rand und leim- oder grobgehockelter Oberfläche* und manchmal deutlichen Einziehungen und Eindruckungen. Bei starkem Meteorismus oder Ascites ist die Leber nach oben gekantet und dann meist schlecht fühlbar. Das darf aber nicht über die Größenverhältnisse der Leber hinwegtauschen. Nach Ablassen oder Rückgang des Ascites ist dann die Leber meist wieder in ihrer richtigen Größe abzutasten. Im Vollstadium ist meist noch die hypertrophische Form der Cirrhose vorhanden, jedoch können schon einzelne Leberabschnitte atrophische Bezirke aufweisen und dementsprechend den Palpationsbefund verändert haben. Die Milz ist sehr häufig schon eben als harter Tumor am Rippenbogen fühlbar oder kann wenigstens perkutorisch vergrößert sein. Allerdings können auch hier wieder Ascites oder Meteorismus hindernd im Wege stehen.

Der Allgemeinzustand ist nicht immer schwer verändert. Es gibt verschiedene Typen: auf der einen Seite *Adipose* mit noch immer gut erhaltenem Fettpolster, offenbar die guten Esser und Genießer, häufig sogar mit blaurötlicher Gesichtsfarbe infolge Kapillarerweiterungen diffuser und flächenhafter Art, die oft die zunehmende Leibesfülle am Bauch auf Fettansammlung statt auf Meteorismus bezogen haben; andererseits aber Typen mit zunehmender Abmagerung an Oberkörper und Extremitäten in krassem Gegensatz zu der enormen Zunahme des Bauchumfangs, gleichzeitig mit schlechtdurchbluteter, schmutzig fahler Hautfarbe. Wenn die Abmagerung mit zunehmender Appetitlosigkeit immer stärker wird, läßt sich speziell an der Brustmuskulatur, später aber auch an der übrigen Muskulatur, bei Beklopfen ein idiomuskulärer Wulst als Zeichen der Mangelernährung nachweisen. Das veränderte Hautkolorit wird teils auf Pigmenteinlagerungen, z. B. Hämoferritin, teils aber auch bei Alkoholikern auf Nebenprodukte, wie Arsen und andere Beimengungen bezogen.

Das Stadium der *beginnenden Dekompensation* zeigt sich an den Zeichen der Portalkreislaufstörung. Als erstes beginnendes Zeichen kommt es zur Auftreibung des Leibes infolge stärkerer Blähungsneigung und Meteorismus. Dabei braucht der Leib noch keineswegs maximal vorgetrieben zu sein. Es kann sein, daß diese Auftreibung nur zu bestimmten Tageszeiten im Anschluß an die Mahlzeiten auftritt.

Alle gröberen Speisen vor allem cellulosehaltige schwere Gemüse aber auch Kohlenhydrate und fette Nahrungsmittel werden schlecht vertragen Meist stellt sich dann auch hartnackige Obstipation erst später auch Durchfallneigung ein Bei der Röntgenkontrolle zeigt sich am Magen ein verbreitetes Schleimhautrelief manchmal Reizerscheinungen mit Peristaltikstörungen und spastischen Erscheinungen auch am Duodenum schließlich eine Gastritis Gastroduodenitis oder Gastroenteritis Die Magendarmerscheinungen sind oft das erste Symptom auf das die Kranken aufmerksam werden Leider werden diese nicht selten verkannt und als Magendarmleiden behandelt zumal wenn noch eine Anacidität sich hinzugesellt was häufig der Fall ist Das Wesentliche dürfte aber dabei die Stauung des Portalkreislaufs sein zum mindesten der primäre Ausgangspunkt Ascites braucht dabei noch nicht vorhanden zu sein Eine alte französische Regel heißt: „Erst der Wind und dann der Regen“ Mehr und mehr kommt es aber dann zur Ascitesbildung wobei anfänglich nur eine Flankendämpfung nachweisbar wird allmählich nimmt aber der Ascites immer mehr zu und steigt schließlich zu so starken Graden an daß die Zwerchfelldrängung zur zunehmenden Beengung führt und auch durch das verstärkte Völlegefühl den Appetit noch mehr verschlechtert Schließlich können dann noch Ödeme der Beine zunehmend bis zur Hüftgegend auftreten Diese zum Teil wohl auch mechanisch durch Druck des zunehmenden Ascites auf die Venengebiete bedingten Ödeme können anfänglich nach Punktion wieder zurückgehen allmählich bleiben sie aber doch konstant wobei die später zu erörternden Teilfaktoren eine zunehmende Rolle spielen Bei der Punktion des Ascites findet man allermeist eine klare hellgelbe Flüssigkeit mit niederem spezifischem Gewicht um 1006—1015 einem Eiweißgehalt von 0,5—1,0% vielfach vorwiegend Albumin enthaltend und eine negative Rivaltasche Probe Mikroskopisch finden sich nur spärlich Zellen wie einige Serosaeptithelien und lymphoide Zellen Nur bei sekundären Komplikationen kommt es zu einem entzündlichen Charakter des Ascites mit Zell- und Eiweißvermehrung Bei Ikterus nimmt auch der Ascites ikterische Verfärbung an

Eine längerdauernde Portalkreislaufstörung macht sich erst allmählich in einer Vermehrung der Venen der Bauchhaut mit Verbreiterung der einzelnen Venen und Änderung ihrer Stromungsverhältnisse geltend Es handelt sich dabei also um kein Frühsymptom Eigene Versuche hier mit Kapillarmikroskopie der feinsten Bauchvenenverzweigungen weiterzukommen haben zu keinem Erfolg geführt Immerhin fällt dem Erfahrenen allerdings schon frühzeitig das veränderte Bild der Bauchvenen auf wenn man darauf achtet Später kommt es dann zu dem bekannten Bild des *Cajal medusae* das allerdings erst den Spätstadien zukommt

Die veränderten Stromungsverhältnisse im Lebervenengebiet äußern sich schon bald und vielfach früher als durch Verbreiterung der Bauchvenen in Form von Varizenbildung im Ösophagus wie auch am Analkanal An beiden Orten können sie zu Blutungen und besonders im Ösophagusgebiet zu lebensgefährlichen Komplikationen führen Eine solche Blutung aus Ösophagusvarizen kann das erste erkennbare Symptom einer Lebercirrhose sein aber auch unmittelbar durch Verblutung zum Tode führen Man wird es sich auf alle Fälle zur Pflicht machen müssen bei unklaren sogenannten Magenblutungen nach der Ursache einer Lebercirrhose zu

fahnden, obwohl auch parenchymatöse Blutungen aus den Schleimhäuten des Magendarmkanals, z B bei Vitamin K Mangel vorliegen können Blutungen aus äußeren und inneren Hamorrhoiden nehmen meist keine so erheblichen Grade an und sind leichter zu stillen möglicherweise auch chirurgisch anzugehen Der Nachweis des Vorliegens von Ösophagusvarizen erfolgt röntgenologisch wobei sich die Varizen als Aussparungen in dem Kontrastmittel darstellen lassen Beginnende Veränderungen, die sich noch nicht röntgenologisch darstellen lassen, sollten nach Higgins schon bei der Ösophagoskopie sichtbar sein können doch wird man diese Untersuchung nur vorsichtig und mit geübter Hand ausführen

In keinen Beziehungen zu den Störungen des Portalkreislaufs also der venösen Strombahngebiete, stehen die Änderungen an Kapillaren, wie sie schon oben in Form diffuser Kapillarerweiterungen, vor allem im Gesicht, erwähnt wurden, speziell aber die sogenannten Sternfiguren wie sie besonders von Eppinger betont wurden Es handelt sich um punktförmige Kapillarerweiterungen, in deren Zentrum sternartig oder in Form einer Spinnenfigur erweiterte Kapillaren zusammenlaufen Diese Sternchen können oft klein sein daß sie nur mit der Lupe sicher erkennbar sind, können aber auch größere Ausmaße annehmen, wie z B in der Abb 8 Man findet solche Sternchenfiguren vorwiegend an Rücken Brust, Hals, Gesicht und Armen also fast ausschließlich an den oberen Körperpartien (Abb 9) Kluge unterscheidet 2 verschiedene Formen, von denen eine rasch aufsteigt etwa pfenniggroß wird und innerhalb einiger Tage oder Wochen wieder verschwindet, während die andere Form stecknadelkopfgroß manchmal geringgradig über das Hautniveau erhaben nicht rückbildungsfähig ist Ich konnte mich bis jetzt von solchen Unterschieden noch nicht überzeugen Das Verschwinden der Sternchenfiguren wird von amerikanischen Autoren in Beziehung zur Besserung der Cirrhose gebracht und direkt als prognostisches Kriterium gewertet Tatsache ist jedoch daß das Vorkommen solcher Kapillarerweiterungen in Sternchenform nicht nur für die Cirrhose gilt sondern auch bei langdauernder Hepatitis und vor allem bei chronischen Hepatiden vorkommen kann ehe eine Cirrhose schon vorhanden ist Von Kluge wurden sie auch bei Magenkarzinom und bei Schwangerschaft beobachtet Martini und Staubesand zeigten, daß diese auch bei Gesunden vorkommenden Gefäßspinnen nicht als eine arteriovenöse Anastomose aufzufassen sind sondern daß die zentrale Spinnenarterie aus dem kutanen Arteriennetz entspringt und sich zu einer subepidermalen Spinnenampulle erweitert deren sternförmig verlaufende Äste den makroskopisch sichtbaren Spinnenbäumen entsprechen

Ebenfalls kein bei Cirrhose beweisendes aber häufig vorhandenes Symptom ist das Palmarerythem Es findet sich dabei eine erythemartige Erweiterung der Kapillaren und Arteriolen an den Wulbungen der Handfläche und der Finger mit einer symmetrischen bläulich-rotlichen Verfärbung an beiden Innenflächen der Hände selten auch der Sohlen Auch bei andersartigen Erkrankungen kann ein solches Palmarerythem beobachtet werden (Waldenström)

Die Ursache der Entstehung dieser verschiedenen Formen von Kapillarerweiterungen speziell an der oberen Körperhälfte ist noch keineswegs klar Irgendwelche kapillaraktive Stoffe sind bis jetzt als Folge der Leberfunktionsstörung nicht be-

kannt *Kluge* denkt an die Möglichkeit einer Paraproteinaemie die sich aber bis jetzt nicht bestätigen ließ

Die *Urinausscheidung* kann solange keine Neigung zu Ascitesbildung besteht noch durchaus normal sein. Dabei ist der Urin oft hell später nimmt er eine leicht rötliche Farbe an. Die Reaktion mit dem *Ehrlichschen* Reagens fällt meist deutlich positiv aus und zeigt auch mit quantitativen Bestimmungsmethoden eine Vermehrung. Nach *Watson* ist auch vermehrt Koproporphyrin im Urin vorhanden wobei sich bei alkoholischer Cirrhose vorwiegend der isomere Typ III findet. Mit dem Eintritt von Ascites und Ödemen läßt die Diurese entsprechend nach.

Die *Stühle* sind im allgemeinen gut gefärbt. bei Pankreasbeteiligung können Fettstühle auftreten. bei zunehmender Achylie des Magens kann sich Durchfallneigung entwickeln.

Das *Blutbild* kann bei der ausgedehnten Cirrhose noch durchaus normal sein wenn nicht irgendwelche Blutungen vorausgegangen sind. Erst im späteren Verlauf können Anämien auftreten. Es handelt sich dabei meist um mikrocytare Anämien vielfach vom Typ der *Perniciosa*. So fand *Wuhrmann* unter 150 Cirrhosen 2 Fälle von echter *Perniciosa* und auch *Fatek* berichtet über 2 Fälle unter 386 Lebercirrhosen. Nach *Bateman Shorr* und *Elycin* soll oft eine bestehende Anämie durch den Anstieg der Gesamtblutmenge überdeckt sein so daß ein normaler Blutbefund vorgetäuscht wird. Nach *Ludin* ist sowohl der Erythrocyten durchmesser wie seine Dicke überhöht. Über die Ursachen dieser Anämien liegen die verschiedensten Theorien vor von denen jedoch keine überzeugend bewiesen ist sei es daß myelotrope Faktoren (*Dudzus*) oder hämolytische Vorgänge im Zusammenhang mit der Milzfunktion angenommen werden.

Die *Blutsenkung* ist im allgemeinen normal falls keine Besonderheiten vorliegen. Ist sie beschleunigt so kann dies entweder durch sekundär entzündliche Prozesse in der Leber selbst oder auch cholangitische Schübe bedingt sein. möglicherweise auch durch toxische Momente im Zusammenhang mit Änderungen des Bluteiweißbildes auf das später eingegangen wird.

Fieber kann ebenso auf entzündlichen und toxischen Momenten beruhen und in Perioden der Verschlimmerung des Zustandes eintreten auch wenn keine sekundären Komplikationen vorliegen. Im allgemeinen aber ist der Verlauf fieberfrei.

Ikterus gehört nicht zum Bilde einer Lebercirrhose. Wenn Ikterus auftritt so ist er das Zeichen einer diffusen hepatitischen Beteiligung und immer ernst zu beurteilen. In leichten Graden kann sich dies nur in einer Bilirubinerrhöhung im Blut äußern während bei der unkomplizierten Cirrhose das Bilirubin im Serum normal bleibt. Nach amerikanischen Autoren (*Kimball Chapple* und *Sanes*) sollen Mangelschäden seitens der Ernährung für das Auftreten und die Häufigkeit von ikterischen Attacken ausschlaggebend sein da sie bei einem Viertel aller Fälle histologisch starke Verfettung und degenerative Veränderungen der Leberzellen fanden. Aus den Zeiten der deutschen Mangelernährungsperiode ist nichts Derartiges statistisch nachweisbar geworden. Im übrigen siehe Verlaufsformen.

Bei langerdauernder Cirrhose kommt es nun nicht nur zu den oben erwähnten Stoffwechselstörungen mit Abmagerung und Hautveränderungen sondern auch zu

endokrinen Störungen, vor allem von seiten der Sexualhormone. Die normale Leber inaktiviert sowohl Östrogen als auch männliche Sexualhormone. Mit dem Nachlassen ihrer Funktion kommt es zur Überproduktion von Östron und dementsprechend zu somatischen Veränderungen, wie auffälliger Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale beim Mann. Es kommt zu fehlender Achsel- und spärlicher Schambehaarung, beim Mann mit gerader oberer, also femmüner Haargrenze, und weiterhin auch zu Gynäkomastie. Es wurde auch parallel damit das Auftreten von Hodenatrophie beobachtet (Rather). Das Auftreten einer solchen Gynäkomastie kann auch in seltenen Fällen von chronischer Hepatitis vorkommen, viel häufiger jedoch bei der Cirrhose. Auf der anderen Seite wurde festgestellt, daß es bei

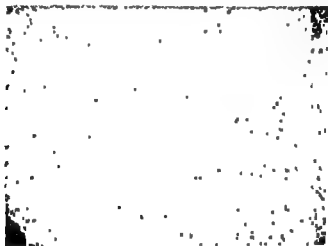


Abb. 32 a. Lebercirrhose mit deutlichem Umbau. Zahlreiche Regenerat-Knoten.
Vergr. 1:22. Farb. HE.

Cirrhotikern offenbar auf Grund der hormonalen Gleichgewichtsstörung weniger häufig zur Prostatahypertrophie kommt und diese zudem erst in einem höheren Alter einsetzt (Stumpf und Wilens).

Bei der biopsischen Untersuchung zeigt sich im laparoskopischen Bild jetzt das mehr oder weniger klassische Bild der deutlich vergrößerten Leber mit breiter Höckerbildung und abgestumpftem Rand. Dieser ist manchmal hochrot vorgewölbt, während die Oberfläche mehr eine graubraune bis weißlich-gelbliche Farbe aufweist, aus der in stärkerem Rot oder feinerer Kapillarisierung die Höcker hervortreten. Diese entsprechen den umgebenen hypertrophierten Abschnitten des regenerierenden Lebergewebes, während die danebenliegenden Abschnitte den schon teilweise schrumpfenden Narbenpartien entsprechen. Viel häufiger, als man im allgemeinen annimmt, sieht man ungleichmäßiges Verhalten der einzelnen Leberabschnitte, so daß deutlich die einzelnen Stadien des Prozesses gegeneinander abgegrenzt werden können. Deutlich ist meist schon die stärkere Venenzeichnung des Peritoneums wie auch der Gefäße der Ligamente. Nicht selten sieht man auch

wird auch wenn der Ascites abgelassen ist oder wenn im Bade untersucht wird. Die Milz ist dagegen meist vergrößert und sehr derb palpabel.

Die Symptome der Portalkreislaufbehinderung sind ausgeprägt. Kaum bei Ascites und Meteorismus. Die Venenzeichnung auf der Bauchhaut wird markant und nähert sich mehr und mehr dem Caput medusae. Sternchenfiguren fehlen gut wie nie, häufig ist auch Palmarerythem vorhanden. Der allgemeine Körperverfall nimmt verheerend zu, Übelkeit, Abneigung gegen jegliche Speisen tritt ein, die Kranken wollen nur noch Flüssigkeiten trinken, sie klagen über Durst. Zunehmend kommt es zu Ödembildung, Petechiale Blutungen der Haut oder aus



Abb 33 Atrophische Lebercirrhose. Die Leber ist granuliert geschrumpft und stark verkleinert

Schleimhäuten können hinzutreten. Oft macht eine plotzliche diffuse Blutung aus dem Magendarmkanal oder häufiger das Platzen von Ösophagusvarizen dem Leben ein Ende oder es kommt durch zunehmende Leberinsuffizienz zum hepatischen Coma und Tod.

Die Leber zeigt hier im laparoskopischen Bild das typische Bild einer kleinen, zuckerten Leber mit leicht braunlich-rotlicher Farbe, aber derber Beschaffenheit und in schwerster Schrumpfung begriffen. Ein eindrucksvolles Bild gibt Abb 33, bei dem die Leber auf minimale Reste geschrumpft ist und erklärt weshalb eine solche Leber nicht mehr fähig ist, schon rein substanzmäßig ihrer Funktion nachzukommen.

Die Diagnose des Endstadiums einer solchen atrophischen Lebercirrhose ist meist auch für den Praktiker leicht und bedarf keiner speziellen Laboratoriumsuntersuchungen. Es kann sich höchstens um differentialdiagnostische Erwägungen handeln, ob nicht ein Karzinom in Frage kommt. Allerdings ist auch die Prognose einer solchen atrophischen Cirrhose schon so ungünstig, daß sie an Bosartigkeit des Prozesses einer Tumorerkrankung gleichzusetzen ist.

Dann erst werden Santonin und Testacidprobe folgen. Als ein prognostisch ungünstiges Zeichen muß weiterhin aber gewertet werden, wenn die bis dahin normal ausgefallenen Labilitätsproben pathologisch werden. Damit zeigt sich, daß auch das Parenchym eine zusätzliche Schädigung aufweist. Dies kann durch komplizierende entzündliche Prozesse hervorgerufen sein bei schweren Störungen bis zum Auftreten der nicht so seltenen Schädigungen nach Art dystrophischer Zustände. In demselben Sinne ist es wohl zu deuten, wenn in dem Verhältnis zwischen Cholesterin und Cholesterinester ein Estersturz beobachtet wird, wengleich Hoffmann und Lisa diesen Befund in 96% ihrer Fälle feststellten und ihn für pathognomonisch bei Lebercirrhose halten. Es kann sich dabei aber immer nur um Endstadien oder zum mindesten fortgeschrittene Stadien des Vollstadiums handeln, nicht jedoch um eine Frühererscheinung. Man wird also daran festhalten müssen, daß die Funktionsdiagnostik bei der Lebercirrhose nur bescheidene Ergebnisse zeitigt. Im ganzen kann der Praktiker damit meist nicht viel mehr erfahren als was schon die klinische gründliche Befunderhebung erwiesen hat, höchstens eine Bestätigung und Festigung des Befundes. Ein bedingter Wert kommt höchstens der Beurteilung des Fortschreitens diffuser Parenchymveränderungen zu, denn auch bei den gerade für die Cirrhose verdächtigen Proben, z. B. der Takata Reaktion, können im Verlauf Schwankungen auftreten, die auf noch unbekannten Faktoren beruhen und nicht immer beweisend sind, zum mindesten nicht auf den absoluten Schweregrad des Zustandes bezogen werden dürfen. Man kann jedenfalls sagen, daß die biophysischen Befunde in den allermeisten Fällen viel mehr Klarheit über den tatsächlichen Zustand bringen als es mit der üblichen Funktionsdiagnostik möglich ist.

Eine besonders wertvolle Bereicherung der Diagnostik ergibt jedoch die Feststellung der *Eiweißverhältnisse* im Blute. Der Gesamteiweißgehalt des Plasmas kann in den Frühfällen noch völlig normal sein, in späteren Stadien aber kommt es zu einem Absinken der Gesamtwerte bis zu beträchtlicher Hypoproteinämie. Von französischen Autoren (Warter u. Mitarb.) wurden sogar bei beginnenden Cirrhosen abnorm hohe Eiweißwerte, allerdings gleichzeitig mit Hyperglobulinämie und Abnahme der Albumine, also pathologischer Verschiebung der Eiweißfraktionen beobachtet, aber dieses Verhalten dürfte doch im allgemeinen die Ausnahme darstellen. Aber auch bei noch normalen Gesamteiweißwerten finden sich schon frühzeitig charakteristische Verschiebungen in den Eiweißfraktionen. Es kommt zu einem Absinken der Albumine und Anstieg der Globuline. Mit der häufig üblichen Bestimmung des Albumin-Globulin-Quotienten allein läßt sich noch kein genügender Überblick gewinnen, zumal derartige Verschiebungen auch bei einer Reihe anderer Leberaffektionen in gleicher Weise vorkommen. Erst die elektrophoretische Untersuchung ergibt eine klare Übersicht. Es zeigt sich, daß bei allen schweren Formen von Lebercirrhose nicht nur bei der eigentlichen Laennec'schen Cirrhose sondern auch bei allen anderen Formen neben der Abnahme der Albumine eine Verschiebung innerhalb der Globulinreihe vorkommt, die für Cirrhose typisch ist. Dabei sind die α -Globuline meist kaum oder gar nicht verändert, etwas stärker das β -Globulin, besonders deutlich aber das γ -Globulin vermehrt (Rickets u. Mitarb. u. a.). Gerade der kontinuierliche Anstieg der Elektrophoresekurve nach rechts in die Zickzack des Globulins ist ein für die Cirrhose oft weitgehend beweisender

Befund Aber nicht nur bei den ausgesprochenen und fortgeschrittenen Cirrhosen sondern häufig auch schon bei den beginnenden Frühstadien kann sich diese Verschiebung zur Seite des γ Globulins trotz noch normaler Gesamteiweißwerte als diagnostisch brauchbar erweisen. In Abb 34 sind 2 Elektrophoresebefunde nach der Technik von Grassmann, Hönig und Knebel bei Cirrhose einmal im Frühstadium das andere Mal im fortgeschrittenen Vollbild wiedergegeben aus denen diese Verschiebungen eindeutig ersichtbar sind. Meist geht damit auch eine Fibrinogenabnahme parallel. Die Technik der Fibrinogenbestimmung ist jedoch so schwierig daß sie für die Praxis nicht in Frage kommt.

Eine Reihe von Autoren (Abrami und Wallach, Post und Patch, Kunkel u. Mitarb.) sind der Ansicht daß das Auftreten von Ascites und Ödemen bei der Lebercirrhose

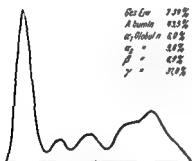


Abb 34a Elektrophoresekurve bei Lebercirrhose Frühstadium

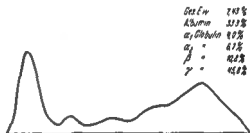


Abb 34b Elektrophoresekurve bei Lebercirrhose Vollstadium

eine Folge der Hypoproteinaemie und des Absinkens des Albumingehalts im Blutplasma sind. Dies führte sinngemäß zu der therapeutischen Folgerung daß mit der Änderung der Eiweißverhältnisse des Blutes wie des Gesamtkörpers z. B. durch Albuminzufuhr ein Rückgang der Ascitesbildung und eine Regulierung des Wasserhaushalts in den Geweben zu erreichen sei. Wie im Kapitel Therapie ausgeführt wird, läßt sich dies aber nur sehr bedingt erreichen. Tatsache bleibt daß sogar bei sehr stark herabgesetzten und mit Albuminabsinken einhergehenden Gesamteiweißwerten im Plasma selbst bis auf 4 oder 5% gelegentlich weder eine Ascitesbildung noch Auftreten von Ödemen beobachtet werden kann und daß Ascites auch bei kaum veränderten Eiweißverhältnissen eintreten kann. Therapeutisch sieht man daß nach Albuminzufuhr das Albumin rasch wieder aus dem Körper entweicht und schon nach 24 Stunden verschwunden sein kann (Hartmann) ohne daß sich etwas ändert. Ja das Albumin kann einfach in den Ascites entleert werden, der häufig schon einen erhöhten Albumingehalt aufweist. Auch die Reinjektion der albuminreichen Ascitesflüssigkeit in den Blutkreislauf (Chabrol u. Mitarb., Emmendi) kann wohl eine Diuresesteigerung bewerkstelligen, hat aber nicht immer einen Einfluß auf das Verhalten des Ascites oder der Ödeme. Man muß daher annehmen daß

Dann erst werden *Santonin-* und *Testacidprobe* folgen. Als ein prognostisch ungünstiges Zeichen muß weiterhin aber gewertet werden, wenn die bis dahin normal ausgefallenen Labilitätsproben pathologisch werden. Damit zeigt sich, daß auch das Parenchym eine zusätzliche Schädigung aufweist. Dies kann durch komplizierende entzündliche Prozesse hervorgerufen sein, bei schweren Störungen bis zum Auftreten der nicht so seltenen Schädigungen nach Art dystrophischer Zustände. In demselben Sinne ist es wohl zu deuten, wenn in dem Verhältnis zwischen Cholesterin und Cholesterinester ein Estersturz beobachtet wird, wenngleich Hoffmann und Lisa diesen Befund in 96% ihrer Fälle feststellten und ihn für pathognomonisch bei Lebercirrhose halten. Es kann sich dabei aber immer nur um Endstadien oder zum mindesten fortgeschrittene Stadien des Vollstadiums handeln, nicht jedoch um eine Früherkennung. Man wird also daran festhalten müssen, daß die Funktionsdiagnostik bei der Lebercirrhose nur bescheidene Ergebnisse zeitigt. Im ganzen kann der Praktiker damit meist nicht viel mehr erfahren, als was schon die klinische gründliche Befunderhebung erwiesen hat, höchstens eine Bestätigung und Festigung des Befundes. Ein bedingter Wert kommt höchstens der Beurteilung des Fortschreitens diffuser Parenchymveränderungen zu, denn auch bei den gerade für die Cirrhose verdächtigen Proben, z. B. der Takata-Reaktion, können im Verlauf Schwankungen auftreten, die auf noch unbekannten Faktoren beruhen und nicht immer beweisend sind, zum mindesten nicht auf den absoluten Schweregrad des Zustandes bezogen werden dürfen. Man kann jedenfalls sagen, daß die biopsischen Befunde in den allermeisten Fällen viel mehr Klarheit über den tatsächlichen Zustand bringen, als es mit der üblichen Funktionsdiagnostik möglich ist.

Eine besonders wertvolle Bereicherung der Diagnostik ergibt jedoch die Feststellung der *Zweißeiweißverhältnisse* im Blute. Der Gesamteiweißgehalt des Plasmas kann in den Frühfällen noch völlig normal sein, in späteren Stadien aber kommt es zu einem Absinken der Gesamtwerte bis zu beträchtlicher Hypoproteinämie. Von französischen Autoren (Warter u. Mitarb.) wurden sogar bei beginnenden Cirrhosen abnorm hohe Eiweißwerte, allerdings gleichzeitig mit Hyperglobulinämie und Abnahme der Albumine, also pathologischer Verschiebung der Eiweißfraktionen, beobachtet, aber dieses Verhalten dürfte doch im allgemeinen die Ausnahme darstellen. Aber auch bei noch normalen Gesamteiweißwerten finden sich schon frühzeitig charakteristische Verschiebungen in den Eiweißfraktionen. Es kommt zu einem Absinken der Albumine und Anstieg der Globuline. Mit der häufig üblichen Bestimmung des Albumin-Globulin-Quotienten allein läßt sich noch kein genügen der Überblick gewinnen, zumal derartige Verschiebungen auch bei einer Reihe anderer Leberaffektionen in gleicher Weise vorkommen. Erst die elektrophoretische Untersuchung ergibt eine klare Übersicht. Es zeigt sich, daß bei allen schweren Formen von Lebercirrhose nicht nur bei der eigentlichen Laennecschen Cirrhose, sondern auch bei allen anderen Formen neben der Abnahme der Albumine eine Verschiebung innerhalb der Globulinreihe vorkommt, die für Cirrhose typisch ist. Dabei sind die α -Globuline meist kaum oder gar nicht verändert, etwas stärker das β -Globulin, besonders deutlich aber das γ -Globulin vermehrt (Rickels u. Mitarb. u. a.). Gerade der kontinuierliche Anstieg der Elektrophoreseskurve nach rechts in die Zacke des γ -Globulins ist ein für die Cirrhose oft weitgehend beweisender

kreis des hämolytischen Ikterus nicht bestätigt. Wir wissen, daß bei jeder Cirrhose das Retikuloendothel maßgebend mitbeteiligt ist, wenngleich es bei den verschiedenen Formen in ganz verschiedenen Graden zum Ausdruck kommt. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint die Auffassung von Roessle, daß die verschiedenartige Reaktion des Retikuloendothels in seinen einzelnen Lokalisationsgebieten des Systems sowohl in der Milz wie in der Leber zu solchen verschiedenen Erscheinungsformen Veranlassung geben kann, durchaus wahrscheinlicher.

Eine gewisse Verwirrung dürfte in die Beurteilung dieser Gruppe der splenomegalen Erkrankungen dadurch gekommen sein, daß eine Reihe von eigentlichen Bluterkrankungen dabei fälschlich als solche bezeichnet wurden, die zum mindesten in ihren ersten Stadien nicht dazu gehören. Ebenso müssen die extrahepatischen Hypertoniezustände im Pfortaderkreislauf mit Megalosplenie, die Fälle von kongestiver Splenomegalie der amerikanischen Autoren ausgeschlossen werden (Benhamou = Mitarb.). Unter den erstgenannten Krankheitsbildern ist die sog. Bantische Krankheit zu nennen. Es bestehen seit langem große Unstimmigkeiten in den Auffassungen der verschiedenen Autoren über die Berechtigung der Aufstellung dieser Krankheit als einheitlicher Begriff, wie er seinerzeit von Banti auf Grund der in Italien beobachteten Fälle aufgestellt wurde. Es wurde sogar bezweifelt, daß die Bantische Krankheit bei uns in Deutschland vorkommt. Dies ist nun aber sicher zu bejahen. Ich kenne selbst 4 sichere Fälle, die die charakteristischen Symptome aufwiesen und nach dem pathologisch-anatomischen Befund der Milz sichergestellt sind. Andererseits gibt es gewiß zahlreiche Fälle, die nicht so eindeutig sind, teils unter verschiedenartige andere Krankheitsbilder (Benhamou u. Mitarb.) einzureihen sind, teils auch fälschlicherweise als splenomegale Cirrhosen angesehen werden. Manche Autoren sprechen daher vorsichtigerweise nur von dem Bantischen Syndrom. Von W. H. Veil und Heilmeyer wird die Bantische Krankheit als primäre splenogene Markhemmung oder Anaemia splenica bezeichnet und als ein primär auftretender funktioneller pathogenetischer Mechanismus aufgefaßt, der in einer pathologisch gesteigerten Hemmungswirkung der stets vergrößerten Milz auf das Knochenmark ohne primäre Lebercirrhose besteht und histologisch in der Milz durch eine Wucherung des Reticulums mit Bindegewebsvermehrung gekennzeichnet ist (Heilmeyer). Schon Banti hat in seiner ersten Veröffentlichung 3 Stadien der Erkrankung unterschieden, bei denen erst im letzten Stadium die Lebercirrhose in Erscheinung tritt. Es handelt sich also um eine primäre Milzerkrankung mit erst sekundärer Lebercirrhose. Dieses Krankheitsbild gehört sicherlich nicht unter den Begriff der splenomegalen Cirrhose im eigentlichen Sinne, wenngleich die Differenzierung oft größte Schwierigkeiten bereiten kann, zumal gerade das fortgeschrittene Stadium viel Ähnlichkeit aufweisen kann.

Die Korrelation zwischen Leber und Milz, die wir bei allen diffusen Lebererkrankungen finden, muß es erklärlich erscheinen lassen, daß je nach den konstitutionellen oder konditionalen Bedingungen (Nagel) die Auswirkung entzündlicher oder toxischer cirrhogener Gifte einmal die Leber, ein anderes Mal die Milz mehr reaktiv beeinflussen, so daß die Milzbeteiligung sowohl hinsichtlich der Größe wie ihrer funktionellen Eigenschaften, speziell auch in ihrer Auswirkung auf das Knochenmark in Form von Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie im klinischen Bild

die Veränderungen im Gesamteiweißgehalt wie in der Zusammensetzung der einzelnen Eiweißfraktionen wohl von Bedeutung, aber für die Entstehung des Ascites nicht allein ausschlaggebend sind, sondern daß daneben wohl auch die Kreislauf faktoren der Portalhypertension, wie der gestörte Elektrolythaushalt des Körpers eine bedeutsame Rolle mitspielen. In neueren Arbeiten wird zudem hervorgehoben, daß die Menge des zirkulierenden Eiweißes ausschlaggebender ist als die Eiweißkonzentration im Plasma, und daß bei der Cirrhose sich dabei ein Gleichbleiben vielfach sogar eine Vermehrung dieser Eiweißmenge nachweisen läßt (Hiller u. Mitarb., Cachera u. Mitarb.). Immerhin wird ein Eiweißverlust durch zu häufige Ascitespunktionen sich ungünstig auswirken können.

D. Die verschiedenen Formen der Cirrhosen

Die bisher geschilderten klinischen Befunde gelten im großen ganzen für die Gesamtheit der verschiedenen Cirrhoseformen. Die Mehrzahl der Cirrhosen wird wohl mit Recht unter den Begriff der eigentlichen *Laennecschen Cirrhose*, also der hamatogenen diffusen Lebercirrhose, einzureihen sein. Es gibt jedoch noch eine Reihe spezieller Formen der Cirrhose, die sich teils hinsichtlich der Ätiologie, teils in mehr oder weniger typischen Abweichungen, teils auch in einem Hervortreten spezieller Symptome kundtun und als in mancher Beziehung von dem typischen Bild abweichende Sonderformen angesehen werden. Es mag mit Recht die Frage aufgeworfen werden, ob es sich dabei nicht doch nur um Varietäten des Gesamtbildes der Cirrhose handelt. Trotzdem soll an dem bisher üblichen Einteilungsprinzip festgehalten werden, wenngleich vielfach sowohl im klinischen Verlauf wie auch in den therapeutischen Forderungen weitgehende Übereinstimmung besteht.

1. Die splenomegalen Cirrhosen

Bei jeder hamatogenen Cirrhose im Sinne der *Laennecschen Cirrhose* wird die Milz beteiligt sein und im klinischen Bild mehr oder weniger stark hervortreten. Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung kann die Milz deutlicher fühlbar werden und erhebliche Größe annehmen. Nicht selten sind damit auch hypo oder hyperchrome Anämien vergesellschaftet. Auf der anderen Seite steht jedoch eine Gruppe von Cirrhosen, bei denen die Milz nach Größe und Beschaffenheit so sehr im Vordergrund steht, daß sie zunächst als eine das Bild beherrschende Splenomegalie imponiert und der cirrhotische Prozeß der Leber ganz im Hintergrund zu stehen scheint. Häufig finden sich dabei auch gerade mehr oder weniger in die Augen springende anamische Erscheinungen, und die Frage ist naheliegend, ob es sich dabei wirklich nur um Teilformen der Cirrhose handelt oder nicht vielmehr eigene Krankheitsbilder vorliegen, die als primäre Milzerkrankungen aufzufassen oder auch in die Gruppe der Bluterkrankungen einzureihen sind. Eppinger hat schon 1920 diese Zustände als *hepatolienale Erkrankungen* zusammengefaßt und versucht damit eine spezielle Krankheitseinheit festzulegen, wobei er einen vermehrten Hämoglobinaufbau mit gesteigerter Urobilinurie fand und Analogen zum hämolytischen Ikterus annahm. Diese Annahme Eppingers fand jedoch keinen allgemeinen Anklang. Zum mindesten haben sich die Beziehungen zu dem Formen

bis 60 000 Operation wurde von der Patientin abgelehnt 1949 im Anschluß an eine Grippe petechiale Blutungen Hb 50% Ery 28 Mill Leukocyten 900 Thrombocyten 14 000 Zum erstenmal röntgenologisch Ösophagusvarizen festgestellt Takata unverändert 30 mg% Weltmann 02% Gros 016 Bilirubin unter 05 mg% Bei einem Urlaub in England Sommer 1950 erholte sich die Patientin mit eiweißreicher Kost sehr gut bei Rückkehr aber wieder Rückfall Nuchal Bluterbrechen Im Lauf des Jahres 1951 weiter verschlechtert Bei der Laparoskopie (Abb 35) fand sich ein typischer Carcinomebefund Die Mlz konnte wegen Überlagerung mit Netz nicht gesehen werden Takata 40 mg% Weltmann 15% Gros 008 Thymol 6 E 1952 Exitus im Anschluß an profuse Hamatemesis

Die Differentialdiagnose der splenomegalen Cirrhose gegenüber andersartigen Megalosplenien wird vor allem die hamatologischen Tatsachen mit oft subtiler Untersuchungstechnik zu berücksichtigen haben



Abb 35 Splenomegale Cirrhose Der dargestellte linke Leberlappen zeigt bindegewebige Auflagerungen narbige Einziehungen und Granulierung Histologisch typische Lebercirrhose

2 Die bilare Cirrhose

Unter dem Begriff einer bilaren Cirrhose verstehen wir cirrhotische Prozesse die ihren Ausgangspunkt von den Gallenwegen her nehmen also nicht hamatogen durch auf dem Blutwege zugeführte toxische Produkte hervorgerufen sind Sie können die Folge einer langdauernden Gallenstauung oder entzündlicher Vorgänge in den Gallenwegen meist beider zusammen sein Die pathologische Anatomie (Roessle) unterscheidet eine cholestatische cholangitische und cholangiolitische Cirrhose Misch wird sich eine solche Unterteilung nur sehr selten durchführen lassen Allerdings kann das laparoskopische Bild in manchen Fällen einen Hinweis darauf geben

Im allgemeinen wird sich aus der Vorgeschichte zum mindesten häufig das Vorausgehen von Gallenkoliken oder von Fieberperioden mit zeitweisem Ikterus nachweisen lassen wie es für das Vorliegen eines Gallensteinleidens oder einer Cholangitis charakteristisch ist Diese Anzeichen von zeitweiser Stauung und Entzündungszeichen von seiten der Gallenwege bestehen meist schon seit Jahren und erst allmählich bildet sich dann der cirrhotische Zustand aus Allerdings konnte ich bei

vorherrschend wird. Es ist im Grunde nichts anderes als das, was wir auch bei der gewöhnlichen hamatogenen Cirrhose, wenn auch in geringeren Graden beobachten können. Auch pathologische Anatomen wie *A. Dietrich* sind der Ansicht, daß selbst das *Bantische* Syndrom sich möglicherweise nur durch das stärkere Hervortreten der Milzbeteiligung von den einfachen Cirrhosen unterscheidet.

Für den Praktiker wird sich das *klinische Bild* der splenomegalen Cirrhose im einzelnen in keiner Weise von der eigentlichen Cirrhose unterscheiden. Die Leber läßt nach ihrer Beschaffenheit und Funktion keine Unterschiede erkennen. Die Beschwerden sind die gleichen, es sei denn, daß die zunehmende Milzgröße eher ein Druckgefühl, gelegentlich durch Perisplenitis auch Schmerzen im linken Hypochondrium auftreten läßt. Es kommt ebenso wie bei der *Laennec'schen* Cirrhose zu Magendarmerscheinungen, Meteorismus und Ascites mit den typischen Erscheinungen der *Portalkreislaufbehinderung* bis zum *Caput medusae* und Blutungen aus Magendarmkanal oder Ösophagusvarizen. Allerdings steht die Größe der harten, derben Milz oft in auffallendem Gegensatz zu der keineswegs so erheblich vergrößerten, manchmal sogar kleinen, geschrumpften Leber, die jedoch eine deutliche Konsistenzvermehrung und Verhärtung aufweist. Meist tritt im Verein mit der Milzvergrößerung eine mehr oder weniger erhebliche Anämie in Erscheinung, die im allgemeinen hypochrom ist, aber auch hyperchrome Zeichen aufweisen kann. Weiterhin kann Leukopenie und Thrombocytopenie beobachtet werden, ja es können auch hierbei sekundär die Anzeichen einer splenogenen Markhemmung beobachtet werden, auch wenn es sich nicht um eine *Bantische* Krankheit handelt, was eben die Diagnosenstellung besonders erschweren kann. Nicht selten gesellen sich dazu die Symptome einer hamorrhagischen Diathese, die nicht immer auf Verminderung der Thrombocyten bezogen werden kann, aber häufig mit Herabsetzung der Kapillarresistenz einhergeht. Resistenzverminderung der Erythrocyten wie bei den Vorgängen des hamolytischen Ikterus gehört nicht zum typischen Bilde. Es muß fraglich erscheinen, ob seltene Beobachtungen in dieser Richtung wie sie in der Literatur angegeben sind (*Eppinger, Villaret u. Mitarb.*) wirklich echte splenomegale Cirrhosen im eigentlichen Sinne waren. Wir sehen also, daß auch die Blutveränderungen sich im Prinzip nur graduell von denen bei den einfachen Cirrhosen unterscheiden, aber keine wesentlich neuen Abweichungen aufweisen.

Auch die splenomegale Cirrhose kann mit und ohne Ikterus einhergehen, auch hier sind Schwankungen im Bilirubingehalt des Serums wie in der Intensität der Hautverfärbung an der Tagesordnung. Dementsprechend verhalten sich auch die Gallenfarbstoffe im Stuhl und Urin.

Als Beispiel einer seit 6 Jahren in Beobachtung gewesenen splenomegalen Cirrhose sei folgender Fall geschildert:

B. Schw. 52 J. ♀ Erste Aufnahme in die Klinik 1946. Gibt an, seit einigen Wochen diffuse Magendarmbeschwerden, jedoch auch Druckgefühl im linken Oberbauch zu haben. Zeitweise bluthaltige Durchfälle. Schon im Jahre 1941 soll bei einer Durchleuchtung eine große Milz festgestellt worden sein. Leber um 3 Querfinger vergrößert. Milz überragt über Handbreit den Rippenbogen, derb. Geringer Ascites. Zeitweise Blut im Stuhl. Takata ++ (30 mg%), Bilirubin 0,7 mg%, Hb 74%, Ery 35 Mill, FI 105, Leucocyten 3300, Thrombocyten 73 500. In den nächsten Jahren nahm der Milztumor immer mehr zu. Splenogene Markhemmung 1948: Leucocyten um 1500, Thrombocyten 35 000.

Folgender Fall möge als Beispiel dienen

E. E. 50 J. ♀ Im März 1950 mit Hautjucken und Gewichtsabnahme erkrankt. Niemale Koliken. Im August 1950 leichter Ikterus. Klinikaufnahme 5. Oktober 1950. Deutlicher Ikterus. Bilirubin 6,6 mg%, Takata 50 mg%, Thymol 12 E. Leber um 2 Querfinger vergrößert. Bei blinder Punktion Befund einer fortschreitenden chronischen Hepatitis mit Übergang in Cirrhose. Bei Prolapsprotonomie Steingallenblase mit etwa 100 Steinen die entfernt wurde. Das eingelegte Drain wurde von der Patientin eigenmächtig entfernt. Mit einer erneuten Operation war sie nicht einverstanden. Im Lauf der nächsten Jahre bildete sich bei dauernd mit Schwankungen bestehenbleibendem Ikterus das Vollbild der biliären Cirrhose heraus. Im Mai 1951 wurden erstmals Xanthome im Gesicht und in den Lidern bemerkt. Cholesterinspiegel 510 mg%. 1952 parenchymatöse Magenblutung. Am 14. Februar 1953 Exitus. Bei der Sektion typischer Befund einer biliären Cirrhose.

Das klinische Bild kann vollständig mit dem einer *Laennec'schen* Cirrhose übereinstimmen, jedoch findet sich eine Reihe von Abweichungen, die das Vorliegen einer biliären Cirrhose wahrscheinlich machen. Die Leber ist meist groß und kann eine glatte, nur feingranulierte Oberfläche, jedoch mit deutlicher Konsistenzvermehrung aufweisen. Oft finden sich aber auch größere tumorartige Vorwölbungen mit Einkerbungen des plumpen und harten Randes der Leber. Vielfach können diese Prominenzen so auffallend sein, daß sie den Verdacht auf ein Karzinom nahelegen. Da sich gelegentlich karzinomatöse Veränderungen mit Stauung oder Entzündungserscheinungen in den Gallenwegen kombinieren, kann es bei längerem Verlauf zu einer komplizierenden biliären Cirrhose kommen und die Diagnose auf Grund der Form und Konsistenzveränderungen der Leber äußerst schwierig sein. Bei der reinen biliären Cirrhose kann es aber auch bei längerem Bestehen zur Schrumpfung kommen und die Leber klein werden. Eine Vergrößerung der Milz fehlt so gut wie nie. Bei längerem Bestehen wird der derbe Milztumor besonders charakteristisch. In vielen Fällen bleiben Ascites und Anzeichen der Pfortaderstauung lange Zeit aus, sie können in diesem Stadium durchaus dem oben geschilderten Bild der *Hanotschen* Cirrhose mit großer Leber und Milz und chronischem Ikterus gleichen. Allerdings kann später auch hier Ascites und Pfortaderstauung wie bei der *Laennec'schen* Cirrhose in Erscheinung treten, wenn der Prozeß genügend lange Zeit gedauert hat. Ikterus findet sich bei der biliären Cirrhose häufiger als bei der hamatogenen Cirrhose. Er kann oft mit Schwankungen einhergehen und schubweise auftreten, wenngleich es auch Formen gibt, die zum mindesten in den Frühstadien wie bei der cholangitischen Form ohne Ikterus einhergehen und erst später ikterisch werden. Dementsprechend wechselt auch die Farbe des Stuhles zwischen normaler Färbung und Tonfarbe, wie auch die des Urins je nach dem Gehalt an Bilirubin und Urobilinkörpern. Bei den rein cholestatischen Fällen ist verständlicherweise das Symptom des Gallenverschlusses eindeutiger.

Sind im Verein mit diesem klinischen Bild Erscheinungen von seiten der Gallenwege wie zeitweise Gallenkoliken oder rezidivierende Schmerzzustände von seiten der Gallenblase, möglicherweise mit immer wieder auftretenden Fieberschüben oder auch dauernd subfebrilen Temperaturen vorhanden, so liegt die Annahme einer biliären Cirrhose durchaus nahe. Aber selbst wenn nichts Derartiges zur Zeit der Beobachtung nachweisbar ist, kann die Vorgeschichte mit vorausgegangenen Krankheitszuständen von seiten der Gallenwege eine biliäre Cirrhose wahrscheinlich ma-

einigen wenigen Fällen von Cholelithiasis mit Gallenstauung schon im Verlauf weniger Wochen laparoskopisch das Auftreten einer cholestatischen bilaren Cirrhose beobachten, und auch französische Autoren (*Justin Besançon* u. Mitarb.) sahen bei Stauungszuständen frühzeitig eine bilare Cirrhose auftreten. Wird das zur Gallenstauung führende Hindernis, allenerst der oder die Gallensteine, entfernt und eine ausreichende Drainage durchgeführt, so kann ein solcher cirrhotischer Zustand wenn er noch nicht zu weit fortgeschritten ist, wieder einigermaßen zur Rückbildung gebracht werden. Wesentlich ist allerdings, ob gleichzeitig ein begleitender cholangitischer Prozeß zur Abheilung gebracht werden konnte. Spielt schon die Cholangitis allein ätiologisch eine bedeutende Rolle für die Entstehung der bilaren Cirrhose, so um so mehr die Kombination von Cholelithiasis und Cholangitis. Gerade die veralteten Fälle mit infizierten Gallenwegen und Steinleiden sind es, die in dieser Richtung besonders gefährdet sind. Auch wenn sie schließlich zur Operation gebracht werden und die Steine entfernt sind, bleibt noch der chronisch entzündliche Infekt der Gallenwege übrig, der zum Fortschreiten der cirrhotischen Veränderungen führt. Natürlich können auch andere Operationsfolgen, wie Narbenbildungen mit rezidivierenden oder partiell weiterbestehenden Stauungszuständen, schließlich zur Cirrhose führen.

Ein anderer Entstehungsmodus wird neuerdings von *Watson* u. Mitarb. im Sinne einer cholangitischen Entstehung für möglich gehalten, ausgehend von einer als funktionell bedingt angenommenen Störung der Cholangiolen im Verlauf einer akuten Hepatitis, der schon S. 83 erwähnten cholangiolitischen Form der Hepatitis. *Watson* u. Mitarb. glauben, daß aus dieser Form im weiteren Verlauf eine cholangiolitische bilare Cirrhose entsteht, die nach ihrer Ansicht dem Begriff der *Hanotschen Cirrhose* entspricht.

Dieser Begriff einer besonderen Cirrhoseform wurde 1876 von *Hanot* als eine mit Hypertrophie der Leber und chronischem Ikterus ohne Ascites einhergehende Sonderform aufgestellt. Während die *Hanotsche Cirrhose* in Deutschland nicht als besondere Form anerkannt, sondern der hamatogenen Cirrhose zugeteilt wird, halten manche französische und italienische Autoren (*Albot*, *Domenici*) noch daran fest und sehen sie als eine eigene, wenn auch seltene Krankheitsform an. Sie soll charakterisiert sein durch das schon von *Hanot* geschilderte chronische Bild bei Fehlen von Erscheinungen seitens der Gallenwege und ohne die Symptome der echten *Laennecschen Cirrhose*. Neuerdings hat *Lauda* sich für die Anerkennung der *Hanotschen Cirrhose* eingesetzt.

Gelegentlich werden bilare Cirrhosen beobachtet, die einen chronischen Verlauf nehmen, bei denen jedoch ein eigentlicher ätiologischer Ausgangspunkt von seiten der Gallenwege nicht nachweisbar ist. Es handelt sich um seltene Fälle, die als *primäre bilare Cirrhose* bezeichnet werden. *Thannhauser* hat als erster darauf hingewiesen, daß diese Fälle zu Xanthombildung in der Haut führen und Fettstoffwechselstörungen mit Erhöhung der Gesamtfette, wie des Cholesterins im Blut, aufweisen. Die Veränderungen in dieser Richtung werden im Abschnitt über die Speicherungskrankheiten besprochen. Aber auch bei bilaren Cirrhosen, die einwandfrei mit Stauungs- und Entzündungserscheinungen an den Gallenwegen einhergehen, kann es zu einer solchen Xanthombildung kommen.

der biliären Cirrhose zu erreichen. Nach ihnen soll normaler Ausfall der Labilitätsproben bei erhöhtem Bilirubin Gehalt erhöhter alkalischer Phosphatase und vermehrtem Cholesterin für die cholestatische Form charakteristisch sein, während bei der cholangitischen Form eine Beeinträchtigung der Funktionsproben des Leberparenchyms in wechselndem Maße vorhanden ist. Bei der cholangiolitischen Form sollen dagegen wieder mehr die charakteristischen Funktionsbilder des extrahepatischen Ikterus nachweisbar sein. Man sieht schon aus dieser Zusammenstellung, daß an Hand der Funktionsproben keine wesentliche Sicherheit zu erreichen ist und daß die biopsischen Methoden, speziell bei direkter makroskopischer Betrachtung und gezielter Punktion, weit bessere Resultate erzielen lassen.

Ein eindrucksvolles Beispiel liefert folgender Fall:

Z. K. ♂ 50 J. Patient war erstmals im September 1948 in der Klinik aufgenommen mit dem typischen Bild einer Coli-Cholangitis. Behandlung mit Coli-Vakzine. Erscheinungen von seiten der Leber waren damals nicht vorhanden. Es bestand schon damals Verdacht auf Cholelithiasis. Gallenreflex negativ. Nach Biliselektan keine Füllung der Gallenblase. Vom Chirurgen wurde eine Indikation zur Operation abgelehnt. Nach kurzer Zeit trat jedoch wieder ein Rezidiv der Cholangitis ein. Es bestand Fieber und langdauernder Ikterus. Der Patient begab sich in Behandlung eines Naturheilkundigen. Erneute Klinikaufnahme am 17. Oktober 1950, da keine Besserung eingetreten war. Befund: Leber um 3 Querfinger vergrößert, derb, induriert, mit hochgriger Oberfläche. Milz vergrößert. Starker Ikterus. Bilirubin 103 mg%, Dauernd subfebrile Temperaturen. Funktionsprüfung ergab: Takata 50 mg%, Weltmann 0,27%, Gros 0,7, Thymol 8 E, Kadmium ++, Galaktose negativ, alkal. Phosphatase 15 KAE. In der Galle Coli und Enterokokken positiv. Behandlung mit Streptomycin, Bilamid und Prohepar.

Bei der Laparoskopie findet sich eine grüne Leber mit starker Einziehung und grob granulierter Oberfläche beider Leberlappen. In der Gallenblasengegend starke Adhäsionsbildung. Mikroskopisch zeigt sich der typische Befund einer biliären Cirrhose mit entzündlichen Erscheinungen in den Chlonschen Dreiecken und deutlicher Abkapselung von Leberinseln. Reichlich Gallenthromben.

Da die konservative Therapie keinen genügenden Erfolg zeitigte, wurde zur Operation geraten.

Bei der Operation am 25. November 1950 ergab sich: Gallenblase klein, durch Verwachsungen verdeckt. In der Gallenblase 5 mittelgroße Steine, im Choledochus ein taubenergroßer und 15—20 über erbsengroße Steine entfernt. Typische Cirrhose.

Zunächst erholte sich der Patient gut, dann aber kam es nach 8 Tagen zu zunehmendem Coma und anschließend einer profusen Blutung aus dem Magendarmkanal auf cholanmischer Grundlage, der der Kranke erlag.

Es handelt sich also hier um eine typische cholangitische biliäre Cirrhose auf dem Boden einer Gallensteinerkrankung, bei der erstmals vor 2 Jahren eine Cholangitis, damals noch ohne wesentliche Leberbeteiligung, festgestellt wurde. Im Laufe dieser 2 Jahre, in denen zudem eine nicht ausreichende Behandlung erfolgte, entwickelte sich die Cirrhose. Daß die Operation keinen ausreichenden Erfolg mehr zeitigte, ist die Folge des raschen Fortschreitens des Prozesses. Trotz der operativen Maßnahmen kam es zu dem malignen Verlauf der Leberinsuffizienz mit cholanmischem Blutungstod.

Auch dieser Fall zeigt, wie wichtig es ist, schon frühzeitig eine Sanierung, der Gallenwege vornehmen zu lassen.

chen Schwierig wird es dagegen wenn keine solchen Anhaltspunkte gegeben sind, da das klinische Bild durchaus mit dem einer hamatogenen Cirrhose übereinstimmt. Eine gleichzeitige Leukocytose oder eine abnorm beschleunigte Blutsenkung kann dann immer noch symptom und beschwerdefreie cholangitische oder cholangio-litische Entzündungsprozesse annehmen lassen. Eine Duodenalsondierung kann mit Leukocytenvermehrung und Nachweis pathogener Keime weitgehend zur Klärung beitragen, wenngleich auch ein negativer Duodenalbefund nicht beweisend ist, da ja die entzündlichen Prozesse in den Gallenwegen schon abgeklungen sein können.

Der Ausfall der Funktionsprüfungen besagt zur Unterscheidung zwischen hamatogener und bilärer Cirrhose nichts. Die Funktionsprüfung fällt in gleicher Weise wechselnd aus wie bei dieser. Bedeutsam ist jedoch der Befund erhöhter Werte

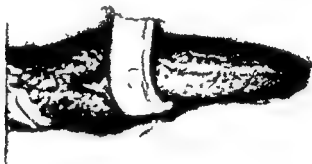


Abb 36 Biläre Cirrhose. Die Leber ist geschrumpft, von grüner Farbe und deutlich granuliert.

der alkalischen Phosphatase bei gleichzeitig normalen oder nur wenig pathologischen Labilitätsproben, wie beim gewöhnlichen extrahepatischen Stauungsikterus. Eine einwandfreie Klärung läßt sich aber bei den allermeisten Fällen durch die laparoskopische Betrachtung erreichen. Es findet sich dann eine Farbänderung der Leberoberfläche ins Grünliche, wechselnd zwischen graugrünlischen Farbtönen bis zum ausgesprochenen Grün, entsprechend der Farbänderung bei Stauungszuständen von seiten der Gallenwege. Dabei zeigt sich die mehr oder weniger granuliert oder auch höckerige Oberfläche vielfach auch mit narbigen Einziehungen (s. Abb. 36). Die Gallenblase ist vielfach als Folge vorausgegangener pericholecystitischer Entzündungsprozesse geschrumpft oder in derbe Adhäsionsstränge eingebettet. In einigen Fällen von cholestatischer bilärer Cirrhose sah ich eine auffallende Marmorierung der Oberfläche mit rotlichblauen Farbflecken auf teils dunkel, teils hellolivbraunem Untergrund. Dies entspricht aber nur dem Bild bei frischen Prozessen, während das oben geschilderte das typischere ist.

Von Ricketts u. Mitarb. wurde neuerdings versucht, mit Hilfe von biopsischen Methoden und Funktionstesten eine Unterteilung in die verschiedenen Formen

das makroskopische Bild bei der Laparoskopie gibt mit der dunkelbraunen oft schwärzlichen Tingierung der Oberfläche einer cirrhotischen Leber den Hinweis auf das Vorliegen einer latenten Hamochromatose. Ein besonders wichtiger diagnostischer Hinweis ergibt sich durch die Eisenuntersuchung des Blutes. Es zeigt sich nämlich daß im Gegensatz zu vielen anderen Lebererkrankungen bei der Hamochromatose in den allermeisten Fällen ein abnorm hoher Eisenspiegel vorliegt. Nach oraler oder intravenöser Eisenbelastung tritt ein Abfall des Eisenspiegels als Zeichen einer Störung des Eisenstoffwechsels ein. Es ist daher naheliegend daß man die Hamochromatose gar nicht als eine primäre Lebererkrankung anzusehen geneigt ist sondern als eigentliche Ursache eine primäre Störung des Eisenstoffwechsels ansieht. Eppinger hat z. B. die Krankheit unter die Gruppe der Speicherkrankheiten in diesem Falle durch Eisenspeicherung eingereiht. Auch unter den Bedingungen einer Fehlernährung kann es zu einer solchen Eisenspeicherung kommen. Gillman und Gillman haben 1948 in Untersuchungen bei der Mangelernährung der südafrikanischen Urbevölkerung die zum Auftreten pellagroider Züge führt nachgewiesen daß es dabei in der Leber zum Ausfall einer großscholligen Eisenablagerung kommt. Sie sprechen von einer Cytosiderose mit oder ohne Siderose wobei es aber bezeichnenderweise zum Auftreten einer Cirrhose kommt die sie als ein Entwicklungsstadium zum Übergang in die eigentliche Hamochromatose ansehen. Brugel hat an einem relativ großen Material gezeigt daß sich bei Patienten die eine langdauernde erhebliche Unterernährung durchgemacht haben in der Leber vermehrt Eisen nachweisen läßt. Kalk hat ebenfalls bei Rußlandheimkehrern unter den Bedingungen der durchgemachten Dystrophie also ausgesprochenen Mangelernährung vermehrte Eisenablagerung in der Leber beobachten können. Offenbar spielt aber auch eine Überladung des Eisenstoffwechsels für die Eisenablagerung in der Leber eine Rolle wie sie durch die Möglichkeiten der therapeutischen Zufuhr von intravenös injizierten Eisenverbindungen in höheren Dosen als früher gegeben sind. Es wird daher geraten nicht länger als 3 Wochen solche erhöhte Eisengaben bei täglicher Injektion zu verabreichen. Schließlich muß auch auf die Gefahr gehäufter Bluttransfusionen deren Anwendung so modern ist aber oft übertrieben wird deshalb hingewiesen werden weil sich bei einer Reihe aus anderen Indikationen behandelter Fälle nicht nur eine vermehrte Eisenablagerung sondern auch das Auftreten von Leberveränderungen beobachten ließen die als Hamochromatose gedeutet wurden was allerdings neuerdings bezweifelt wird (Masshoff).

Zu der unbedingten Voraussetzung für die Diagnose einer Hamochromatose gehört als obligates Symptom die Lebercirrhose (Buchmann und Sdien.). Sie kann wie erwähnt durch die Eisenbestimmung im Blut oder die biopsische Untersuchung gesichert werden. Der Praktiker kann aber auch durch den Verlauf der Krankheit auf die Diagnose geführt werden da sich bei weiterem Fortschreiten die Hautpigmentierung deutlicher erkennen läßt die dann oft schon durch den ersten Blick den Verdacht auf eine Hamochromatose lenkt endlich aber auch durch das Auftreten eines manifesten Diabetes wengleich sich meist schon vorher durch eine Staub-Traugottsche Traubenzuckerelastung die Störung des Kohlehydratstoffwechsels nachweisen läßt.

3. Die Pigmentcirrhosen, Hämodiromatose (Bronzediabetes)

Unter dem Begriff der „Pigmentcirrhose“ versteht der pathologische Anatom Cirrhosen, die durch Ablagerung eines Pigments gekennzeichnet sind, das entweder eisenfrei (Hamofuscin) oder eisenhaltig (Hamosiderin) sein, aber auch beiderlei Pigmentformen enthalten kann. Auf die Theorie der Entstehung dieser Pigmente soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden, zumal hier vielfach widersprechende Theorien vorliegen. Klinisch unterscheidet sich dieses Krankheitsbild zunächst in keiner Weise von den üblichen Cirrhosen. Die Diagnose wird erst bei der Sektion als eine Abweichung von dem üblichen Bild gestellt, kann aber neuerdings auch schon in früheren Stadien beim Lebenden durch die bioptischen Methoden erhartet werden. Für den Praktiker erscheint diese Unterscheidung wertlos, da seine diagnostischen wie therapeutischen Überlegungen dadurch in keiner Weise berührt werden.

Es gibt aber ein fortgeschrittenes Stadium, gewissermaßen ein Vollstadium der Erkrankung, die für ihn doch einer speziellen Beachtung wert ist, die *Hämodiromatose*, auch *Bronzediabetes* genannt. Dieses Vollstadium ist gekennzeichnet durch eine Symptomentrias, die sich aus einer typischen Lebercirrhose, einem meist schwer beeinflussbaren Diabetes mellitus und einem auffälligen braungrauen bronzeartigen Hautkolorit zusammensetzt. Die Hautfarbe ist dadurch gekennzeichnet, daß das oben erwähnte, teils eisenfreie teils eisenhaltige Pigment in der Haut abgelagert ist, aber auch in gleicher Weise in den Epithelen der drüsigen Organe, nicht nur der Leber, sondern auch im Pankreas, der Schilddrüse, den Speicheldrüsen usw., ebenso auch in den Endothelen der Blutgefäße, in der Milz der Muskulatur und dem Herzen. Der Diabetes erfordert meist große Insulindosen zu seiner Beherrschung, erweist sich aber als inkonstant und mit wechselnder Toleranz. Er führt nicht selten zum plötzlichen Coma diabeticum, das schwer zu beherrschen ist und oft zum Tode führt. Die Lebercirrhose unterscheidet sich in ihren sonstigen klinischen Erscheinungen nicht von dem üblichen, oben gezeichneten Bild. Es kann zu denselben Späterscheinungen mit Leberinsuffizienz oder plötzlichen Varizenblutungen kommen, die das Ende herbeiführen.

Dieses schon 1871 von *Troussier* beobachtete Krankheitsbild wurde von *Hanot* und *Chauffard* als *Bronzediabetes* beschrieben, während *o. Recklinghausen* ihm 1889 den Namen *Hämodiromatose* gab. Diese oben genannte Symptomentrias des Vollstadiums kommt aber nur relativ selten zur Beobachtung. *Bork* gibt 1923 an, daß nur etwa die Hälfte aller Fälle dieses Vollstadium aufweisen, vielmehr immer nur einzelne Symptomengruppen vorhanden sein können, wie Hauptpigmentierung und Cirrhose, Diabetes und Cirrhose usw. Nun darf aber nicht jede Cirrhose bei Diabetes als latente *Hämodiromatose* bezeichnet werden, da wir viele Fälle eines solchen Zusammentreffens kennen, bei denen keineswegs eine *Hämodiromatose* vorliegt. Auch hier übersehen wir die Verhältnisse neuerdings viel besser, seit wir die bioptischen Methoden anwenden. Dabei zeigt sich überraschend häufig das Vorkommen einer Pigmentcirrhose, wie es früher in diesem Umfang nicht bekannt war. Mit Hilfe des histologischen Bildes läßt sich einwandfrei die mehr oder weniger starke *Hamosiderin*-ablagerung in der Leber nachweisen. Aber auch schon

Nervensystem und einer Lebercirrhose pathognomonisch ist. Die auch als *Westphal-Strumpelsche Pseudosklerose* beschriebene Krankheit ist nach *Spielmeyer* mit der *Wilsonschen Krankheit* identisch. Bei dieser Krankheit findet sich neben einer

kann es außerdem in verschiedener Art und Stärke zu extrapyramidalen Hyperkinesien kommen. Manchmal besteht ein beträchtlicher Tremor, der den Rigor übertreffen kann. Auch vegetative Störungen mit diffusen Schmerzen und trophische Störungen kommen vor. Ebenso kann es zu epileptiformen Anfällen kommen. Frühzeitig treten psychische Störungen in Erscheinung, die bis zur völligen Demenz führen können. Ein diagnostisch wichtiges Zeichen ist der *Kayser-Fleischersche Cornealring*, eine braunlichgelbe Pigmentierung in der Peripherie der Cornea. Auch an der Haut können Pigmentierungen vorhanden sein, und selbst die Kombination mit Hamodromatose wurde beobachtet. Das Verhalten von Leber und Milz entspricht aber sonst völlig dem der üblichen hamatogenen Lebercirrhose in allen Symptomen.

Wie schon erwähnt, handelt es sich um eine erbliche Erkrankung. Dementsprechend wird häufig über familiäres Vorkommen berichtet. Das Leiden kann auch schon in der Kindheit, aber auch erst im höheren Alter auftreten. Die Dauer der Krankheit beträgt kaum mehr als 10 Jahre (*Hiller*).

E Der klinische Verlauf der Cirrhosen

Zweifelloso gibt es Cirrhosen, die schon Jahre, vielleicht sogar Jahrzehnte bestehen, ohne manifest zu werden oder zum mindesten Beschwerden zu machen. Angaben über den genauen oder auch nur mutmaßlichen Beginn der Erkrankung zu machen ist aus diesem Grunde in sehr vielen Fällen unmöglich, weil eben keinerlei Erscheinungen aus früheren Zeiten vorliegen. Und doch kann man meist schon im Frühstadium einer Cirrhose beim ersten Auftreten der Beschwerden annehmen, daß sicher schon geraume Zeit vergangen sein muß, bis dieses Stadium der noch kompensierten Cirrhose erreicht war. Auf der anderen Seite kennen wir aber auch, wie schon oben erwähnt wurde, jene Fälle mit foudroyantem Verlauf, bei denen sich aus einer akuten Hepatitis innerhalb weniger Jahre eine atrophische Cirrhose entwickelt hat, und seit der Erweiterung unserer Kenntnisse an Hand der biopsischen Methoden ist es für uns nichts Außergewöhnliches, bei einer protrahierten subakuten Hepatitis wenige Monate nach Beginn des akuten Stadiums schon Zeichen eines Übergangs in Cirrhose festzustellen. Allerdings kann sich dann zeigen, daß bei einem Teil solcher Fälle unter geeigneter Lebensweise und entsprechenden therapeutischen Maßnahmen sich ein Stillstand oder sogar ein Zurückgehen dieser Neigung zum Cirrhosieren selbst im Lauf von Jahren bemerkbar macht, bei anderen Fällen aber, ohne daß die Ursachen veränderung zu verzeichnen sind, ein auffallendes Fortschreiten eintritt und schließlich der Übergang in die vollausgebildete Cirrhose manifest wird. Treffen wir in der Anamnese einer solchen im Frühstadium erstmals festgestellten Cirrhose auf eine in früheren Jahren durch

Das Beispiel eines solchen Verlaufs gibt folgende Krankengeschichte

S., ♂, 35 J. Der Patient wird 1949 mit Druck im rechten Oberbauch in die Klinik eingeliefert. Keine Angaben über Ernährungsstörungen oder dergleichen. Es findet sich bei ihm eine derbe, hockige Leber, die den Rippenbogen um 3 Querfinger überragt. Leberfunktionsprüfung Takata 60 mg%, Gros 0,4 cm³, Weltmann 0,15‰, Thymol 12 E., Cadmium + Bilirubin nicht erhöht, aber im Urin positive Aldehydprobe. Bei dem Patienten fällt jedoch eine schmutzige graubraune Hautverfärbung vor allem im Gesicht, an den Händen und am Oberkörper auf. Bei Exzision eines Hautstückchens ergibt sich ein eisenfernes Pigment, offenbar Hamofuscin. Der Eisenspiegel ist sehr erhöht und beträgt 500 γ%. Eine makroskopische Betrachtung der Leber im Laparoskop scheidet an der Tatsache, daß das Netz durch Adhäsionen in voller Ausdehnung über die Leber ausgebreitet ist. Es wird daher blind punktiert. Dabei ergibt sich der einwandfreie Befund einer Hamochromatose. Eine Traubenzuckerbelastung nach Staub-Traugott ergibt einen überhöhten zweiten Gipfel, also den Beweis einer Störung im Zuckerstoffwechsel. Dabei ist der Nuchternblutzucker stets normal, und auch im Urin findet sich keinerlei Zucker. Es besteht also zu diesem Zeitpunkt kein manifester Diabetes.

Der Kranke wird wieder im Mai 1951 aufgenommen. Er klagt seit 6 Wochen über starken Durst, und nun findet sich ein manifester Diabetes, der mit Insulin behandelt werden muß. Entlassen mit einer Toleranz von 200 gKH bei 24 E. Insulin. Bei einer erneuten Kontrolle im Oktober 1952 zeigt sich eine erhebliche Verschlechterung des Diabetes. Der Insulinbedarf ist jetzt auf 60 E. angewachsen, und es treten sehr starke Schwankungen im A.H.-Stoffwechsel auf. In allen diesen Jahren hat sich das Verhalten der Leber nicht wesentlich geändert, dagegen ist die Hauptpigmentierung deutlich stärker geworden. Die dauernde Erhöhung des Eisenspiegels bleibt bestehen.

Infolge dieser oft rudimentär vorhandenen Symptome, die in der Praxis leicht übersehen werden, erscheint es wahrscheinlich, daß die Hamochromatose viel häufiger vorkommt, als es im allgemeinen beachtet wird. So darf es nicht wunder nehmen, wenn Buchmann und Schenz sogar fordern, daß jede hypertrophische Lebercirrhose als verdächtig auf eine Hamochromatose angesehen werden müsse, bevor man sich von dem Gegenteil überzeugt.

Die Hamochromatose ist vorwiegend eine Erkrankung des männlichen Geschlechts. Mielke konnte bis 1953 nur 28 Fälle bei Frauen aus der Literatur nachweisen. Auch ein familiäres Vorkommen wurde öfters beobachtet (Lohr und Remuein).

4. Mit Erkrankungen des Nervensystems einhergehende Cirrhosen

Störungen von seiten des Nervensystems, Übererregbarkeitserscheinungen oder apathische Zustände, auch eine allgemeine psychische Labilität bis zu Halluzinationen und Verwirrungszuständen, sind im Verlauf von Lebererkrankungen der verschiedensten Art, speziell auch bei Cirrhosen, nichts Seltenes. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß gerade das psychische Verhalten oft diagnostisch besonders bedeutungsvoll für die Erkennung einer drohenden Verschlechterung von Leberkrankheiten sein kann. Auch bei den Cirrhosen kann eine als Komplikation hinzutretende akute oder subakute Leberatrophie sich in ihren ersten Anfängen als eine psychische Abwegigkeit aufs feinste dokumentieren. Ebenso kann es auch zum Auftreten von Neuritiden oder Polyneuritiden bei Cirrhosen, nicht immer nur auf einer gleichzeitigen alkoholischen Grundlage, kommen.

Es gibt aber nun auch eine seltene, erblich vorkommende Krankheit, die Wilsonsche Krankheit für die das Zusammentreffen von organischen Veränderungen am

Nervensystem und einer Lebercirrhose pathognomonisch ist. Die auch als *Westphal Strumpelsche Pseudosklerose* beschriebene Krankheit ist nach *Spelmeyer* mit der *Wilsonschen Krankheit* identisch. Bei dieser Krankheit findet sich neben einer typischen *Lacuneschen Lebercirrhose* der Befund eines *Parkinsonismus*. Es besteht ein extrapyramidaler Rigor, der den gesamten Körper einschließlich Zunge, Schling- und Sprechmuskulatur befallen kann. Bei Fehlen von Pyramidenbahnsymptomen kann es außerdem in verschiedener Art und Stärke zu extrapyramidalen Hyperkinesen kommen. Manchmal besteht ein beträchtlicher Tremor, der den Rigor übertreffen kann. Auch vegetative Störungen mit diffusen Schmerzen und trophische Störungen kommen vor. Ebenso kann es zu epileptiformen Anfällen kommen. Frühzeitig treten psychische Störungen in Erscheinung, die bis zur völligen Demenz führen können. Ein diagnostisch wichtiges Zeichen ist der *Kayser Fleischersche Cornealarung*, eine braunlichgelbe Pigmentierung in der Peripherie der Cornea. Auch an der Haut können Pigmentierungen vorhanden sein und selbst die Kombination mit Hamochromatose wurde beobachtet. Das Verhalten von Leber und Milz entspricht aber sonst völlig dem der üblichen hamatogenen Lebercirrhose in allen Symptomen.

Wie schon erwähnt, handelt es sich um eine erbliche Erkrankung. Dementsprechend wird häufig über familiäres Vorkommen berichtet. Das Leiden kann auch schon in der Kindheit, aber auch erst im höheren Alter auftreten. Die Dauer der Krankheit beträgt kaum mehr als 10 Jahre (*Hüller*).

E. Der klinische Verlauf der Cirrhosen

Zweifellos gibt es Cirrhosen, die schon Jahre, vielleicht sogar Jahrzehnte bestehen, ohne manifest zu werden oder zum mindesten Beschwerden zu machen. Angaben über den genauen oder auch nur mutmaßlichen Beginn der Erkrankung zu machen, ist aus diesem Grunde in sehr vielen Fällen unmöglich, weil eben keinerlei Erscheinungen aus früheren Zeiten vorliegen. Und doch kann man meist schon im Frühstadium einer Cirrhose beim ersten Auftreten der Beschwerden annehmen, daß sicher schon geraume Zeit vergangen sein muß, bis dieses Stadium der noch kompensierten Cirrhose erreicht war. Auf der anderen Seite kennen wir aber auch, wie schon oben erwähnt wurde, jene Fälle mit foudroyantem Verlauf, bei denen sich aus einer akuten Hepatitis innerhalb weniger Jahre eine atrophische Cirrhose entwickelt hat, und seit der Erweiterung unserer Kenntnisse an Hand der biopsischen Methoden ist es für uns nichts Außergewöhnliches, bei einer protrahierten subakuten Hepatitis wenige Monate nach Beginn des akuten Stadiums schon Zeichen eines Übergangs in Cirrhose festzustellen. Allerdings kann sich dann zeigen, daß bei einem Teil solcher Fälle unter geeigneter Lebensweise und entsprechenden therapeutischen Maßnahmen sich ein Stillstand oder sogar ein Zurückgehen dieser Neigung zum Cirrhosen selbst im Lauf von Jahren bemerkbar macht, bei anderen Fällen aber ohne daß die Ursachen eindeutig zu bestimmen sind, ein auffallendes Fortschreiten eintritt und schließlich der Übergang in die vollausgebildete Cirrhose man fest wird. Treffen wir in der Anamnese einer solchen im Frühstadium erstmals festgestellten Cirrhose auf eine in früheren Jahren durch

gemachte ikterische Hepatitis so wird ein Zusammenhang immerhin nahegelegt selbst wenn dies schon Jahrzehnte zurückliegt, ohne daß dies allerdings sicher beweisend ist. Auch der Alkoholismus allein kann nicht entscheidend für die Beurteilung der Dauer der Erkrankung sein ganz abgesehen davon daß nicht jeder Alkoholiker eine Cirrhose bekommt. Da so viele Möglichkeiten einer toxischen oder infektiösen Leberschädigung ohne manifestes ikterisches Stadium im Laufe des Lebens gegeben sind wird man sich vielfach mit rein spekulativen Mutmaßungen begnügen müssen. Bei Stoffwechselstörungen wie Diabetes oder Fettsucht wird man wohl Ernährungsmomente heranziehen können aber selbst die Erfahrungen der Hungerzeit in der Nachkriegszeit in Deutschland geben uns keine bestimmten Anhaltspunkte an die Hand.

Auch die *Verlaufsdauer* einer schon im Frühstadium festgestellten Cirrhose ist ganz wechselnd. Ausschlaggebend wird sie von der Vernunft des Kranken speziell der Gewissenhaftigkeit in der Einhaltung der Lebensweise und der therapeutischen Maßnahmen bestimmt. wenngleich gerade die rasch aus akuten Hepatitiden entstandenen Cirrhosen oft eine ungünstige Prognose haben. Von amerikanischen Autoren (Wade u. Mitarb.) wird angenommen daß der Zeitpunkt des Auftretens eines konstant vorhandenen Ascites nur die Annahme eines maximal 5 Jahre dauernden Verlaufs gestattet. Mit den neueren therapeutischen Maßnahmen soll die Prognose verbessert sein. Nach meinen Erfahrungen kann man keine so genau gestellten Termine angeben zumal die *Verlaufsdauer* je nach dem Einzelfall ganz verschieden ist. Ich kenne einzelne Kranke die schon seit über einem Jahrzehnt ihre nachgewiesene Cirrhose haben und sich immer noch in einem kompensierten Zustand halten aber auch andere bei denen die Cirrhose innerhalb weniger Jahre manchmal sogar innerhalb Jahresfrist zum Exitus führte. Darunter verstehe ich nicht nur Fälle die durch unvernünftige Lebensweise sich selbst ihr Grab schaufeln sondern auch andere die trotz sorgfältiger Innehaltung aller Anordnungen bei der genauen Kontrolle sowohl an Hand der Funktionsproben wie der biopsischen Untersuchung ein unauffälliges langsames oder schnelles Fortschreiten ihres cirrhotischen Prozesses erkennen lassen und bei denen dann ganz allmählich der Übergang in die Dekompensation und schließlich das unvermeidbare Ende droht.

Als *Komplikation* spielt vor allem eine Rolle das Auftreten akut hepatitischer Zustände bis zu den Anzeichen der akuten oder subakuten Leberatrophie. Für den Praktiker ist das kennzeichnende Symptom das Auftreten von Ikterus da der Ikterus kein Symptom der unkomplizierten Cirrhose ist. Ob diese frischen entzündlichen Erscheinungen am Leberparenchym die Zeichen einer neu hinzukommenden Noxe sind oder ein Wiederaufflammen der chronisch entzündlichen Prozesse. Laßt sich klinisch nicht entscheiden. Tatsächlich findet der pathologische Anatom nicht allzu selten selbst schwere dystrophische Prozesse bei Lebercirrhosen (Bohmig Ferleß) die sich am Krankenbett nicht eindeutig nachweisen ließen. Es ist also jedes Auftreten eines Ikterus als besonders ernst zu betrachten auch wenn solche ikterischen Perioden nicht selten wieder zum Rückgang zu bringen sind. Häufiger aber als man dies bisher annahm findet man bei der biopsischen Untersuchung auch bei nichtikterischen Cirrhosen mehr oder weniger starke frische oder zum mindesten subakute Entzündungserscheinungen die wahrscheinlich manche zeitweise vorhan-

denen Erhöhungen der Blutsenkung erklären für die sich sonst kein Grund findet. Jeder solche frische entzündliche Schub auch wenn er nicht bis zum Stadium der Atrophie geführt hat muß unweigerlich zu einer weiteren Verschlechterung des Gesamtverhaltens des Organs führen und für das übrigbleibende Gewebe wieder zu einem neuen Reiz der Cirrhosisierung Anlaß geben. So sehen wir auch nicht selten daß nach Abklingen einer solchen Periode die Funktionsbreite des Organs geringer geworden ist.

Die besondere Gefahr im Verlauf der Cirrhose ist die zunehmende Verschlechterung des Portalkreislaufs. Während die kompensierte Cirrhose nur angedeutet Anzeichen einer portalen Hypertension erkennen läßt nehmen diese von Mal zu Mal zu. Dem bedrangenden Meteorismus folgt der Ascites. Auch wenn dieser durch Punktionen oder entsprechende Maßnahmen verringert oder gar beseitigt wird kommt es doch zur Ausbildung des portalen kollateralkreislaufs mit seinen schon oben geschilderten Folgen. Als besonders gefährlich muß das Auftreten von Ösophagusvarizen gedeutet werden. Aber auch Blutungen aus Magen und Darm können so profus werden daß sie zur Verblutung führen. Seltener kommt es zu Hamorrhoidalblutungen, zum mindesten nehmen diese meist nicht so große Ausmaße an daß sie das Leben unmittelbar bedrohen. Auch durch immer neu sich wiederholende kleine Blutungen aus der Magen- und Darmschleimhaut können im Laufe der Zeit schwere Blutungsanfällen resultieren. Die Blutungen aus geplatzten Ösophagusvarizen sind dagegen viel plotzlicher und massiver, während es sich bei den Schleimhautblutungen viel eher um parenchymatöse Blutungen handelt.

Bei solchen parenchymatösen Schleimhautblutungen kann es sich auch vielfach weniger um eine Auswirkung der Portalkreislaufstörung handeln als vielmehr um eine hamorrhagische Diathese. Es kommt dabei auch zu Blutungen aus Zahnfleisch und Mundschleimhaut, zu Nasenbluten und Blutungen aus verschiedenen Ausscheidungsorganen, z. B. den Nieren, aber auch auf dieser Grundlage aus dem Darmkanal. Vielfach zeigt sich auch meist beginnend an den unteren Extremitäten eine kleinfleckige Purpura, die allmählich aus stecknadelgroßen flohstichartigen Blutungen konfluierend größere Hautbezirke umfassen kann. Wenn auch eine solche hamorrhagische Diathese vornehmlich bei der splenomegalen Form vorkommt, ist sie doch auch bei allen anderen Cirrhoseformen in den Endstadien etwas durchaus Geläufiges.

Ist eine Cirrhose schon in das Stadium der Dekompensation getreten, so wird die Prognose fraglich. Es kann gleichwohl sein daß ein frischer Entzündungsprozeß wieder durch eine strenge Therapie eingedämmt oder zum Abklingen gebracht werden kann, aber meist bleibt der Gesamtzustand der Leberleistung schon wieder um eine Stufe tiefer. So sinkt die Funktion der Leber von Mal zu Mal tiefer ab. Des muß sich in dem Ausfall der Funktionsprüfungen noch nicht einmal entscheidend nachweisen lassen. Eher läßt es sich am Verhalten des Bluteiweißbildes kenntlich machen. Für den aufmerksamen Beobachter bleiben vielfach die unmerklichen Veränderungen des klinischen Gesamtbildes pathognomonisch, die sich aus kleinen Zügen zusammenstellen. Das Nachlassen des Appetits, das Nachlassen der Diurese, psychische Veränderungen im Verein mit einer zunehmenden Schlafstörung und die Reduktion des Körpergewichtes. Nach und nach stellen sich die Zeichen

der fortschreitenden Lebervergiftung em Der Kranke empfindet einen Widerwillen gegen jegliche Speisen, selbst die leckersten Gerichte kommen ihm nicht veranlassen, etwas zu sich zu nehmen Dabei wird der Durst immer unertraglicher, Der mit Ascites gefüllte Leib wird größer, während der übrige Körper immer stärker abmagert und schließlich nur noch aus Haut und Knochen zu bestehen scheint Auch Entlastung durch Ascitespunktion oder Diuresesteigerung durch Quecksilberdiuretica bringen nur vorübergehende Erleichterung Nach wenigen Tagen ist wieder derselbe Zustand erreicht Erregungszustände, die den Kranken nicht im Bett liegen lassen, wechseln ab mit Zeiten zunehmender Düsigkeit Allmählich tritt ein hepatischer Foetor auf, die Zunge wird trocken und rissig, und manchmal, plötzlich über Nacht, tritt als Zeichen des völligen Zusammenbruchs der Leberleistung das Coma hepaticum ein In anderen Fällen wieder bringt eine interkurrente Erkrankung, eine harmlos erscheinende Angina oder eine Pneumonie, in einigen wenigen Tagen den Ausbruch des gefürchteten Comas Damit ist das Schicksal des Kranken besiegelt, denn alle therapeutischen Maßnahmen, die beim Auftreten eines Präcomas oder schon voll ausgebildeten Comas bei akuten Lebererkrankungen noch einen Umschwung herbeiführen können, bleiben bei den verschwindend kleinen Reserven einer über Jahre hinweg abgelaufenen chronischen Erkrankung, wie der Lebercirrhose, genau so wenig erfolgversprechend wie bei dem damit vergleichbaren Endstadium der akuten Nephritis, der sekundären Schrumpfniere

Findet sich, wie es nicht selten der Fall ist, schon beim ersten Auftreten eine atrophische Lebercirrhose, wie es am sichersten laparoskopisch festgestellt wird, so ist trotz eines scheinbar günstigen Allgemeinbefundes und eines nicht schwer veränderten Ausfalls der Funktionsproben meist die Prognose als absolut ungünstig zu bezeichnen Innerhalb einiger Monate, sicher nicht länger als ein Jahr, wird ein ungünstiger Ausgang zu erwarten sein

Die beiden Arten des tödlichen Ausgangs der Cirrhose, das Coma hepaticum und die Blutung aus Ösophagusvarizen oder dem Magendarmkanal, können bei allen Formen der Cirrhose eintreten, wenn auch bei den 'enen Cirrhosen viel- leicht der Verblutungstod, bei den bilaren Cirrhosen 'berversagen vorherr- schend ist Die angeführten Beispiele besagen jede Todesursa- chen das Verhal- ten der Coma d- die Le- bung

Bei manchen Ci- s im Verlauf der- veränderunge- ungen von- wie Öd- Sedim- und granulierten Zylind- veränderungen keine F- der Blutdruck bei Leberci-

inner B- Natur

Hypertonie viel seltener als bei den gleichen Altersgruppen ohne Leberbeteiligung findet (Spatt und Rosenblatt). Diese Nierenveränderungen werden meist nicht als sekundäre Komplikationen der Cirrhose angesehen sondern mehr als gleichzeitige toxische Erscheinungen derselben Nove an verschiedenen Organsystemen gedeutet. Im Bluteiweißbild macht sich dabei der nephrotische Charakter der allgemeinen Stoffwechselstörung geltend und pfropft sich dem üblichen Bild der Cirrhose auf. Im allgemeinen tragen diese Nierenveränderungen zwar zur Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes bei aber sie führen zu keinem entscheidenden Einfluß auf den deletären Verlauf der Cirrhose. Anders ist es wenn es im Verlauf der Cirrhose auch ohne vorausgehende Nierenerkrankungen zum *hepatorenenalen Syndrom* mit dem Übergang ins Coma kommt das jederzeit mit oder ohne vorausgehende dystrophische Komplikationen über Nacht eintreten kann. Ob dabei wie Nonnenbruch annimmt extrarenale Momente eine Rolle spielen oder wie neuerdings Russel meint doch die Beteiligung der Nierenfunktion ausschlaggebend ist ist keineswegs klar. Jedenfalls ist auch diese Verlaufsform der Cirrhose unter den Erscheinungen des hepatorenenalen Syndroms nicht weniger gefährlich als das echte hepatische Coma.

F Die Therapie der Cirrhosen

Die therapeutische Beeinflussbarkeit einer Cirrhose muß um so aussichtsreicher sein je früher sie einsetzen kann um so ungünstiger je weiter fortgeschritten der Prozeß ist. Wenn auch diese allgemeinen Gesichtspunkte bei jeder Krankheit zu treffen und sie fast als Gemeinplatz aufgefaßt werden konnten so trifft gerade bei einer so lange Jahre sich hinziehenden chronischen Krankheit wie der Lebercirrhose diese Feststellung in erhöhtem Maße zu. Jeder Arzt und Kliniker kennt Fälle die im Frühstadium festgestellt über Jahrzehnte hin sich stationär verhielten und die an andersartigen Krankheiten starben ohne daß die Leber Anzeichen von Verschlimmerung ihrer Funktionsleistung gezeigt hatte. Andererseits kennt jeder Falle die aus scheinbar vollger Gesundheit heraus innerhalb weniger Wochen in einem foudroyanten Verlauf mit einem völligen Zusammenbruch der Leberleistung zum Exitus kamen. Diese verschiedenen Verlaufsformen wurden ja im Vorhergehen den eingehend gewürdigt. Bei dieser großen Variationsbreite der Verlaufsformen und der Stadien der Erkrankung bedarf es besonderer Vorsicht in der Beurteilung therapeutischer Behandlungsverfahren.

Wenn wir uns vor Augen halten daß bei dem Stand der ärztlichen Erfahrungen und dem beschränkten therapeutischen Rüstzeug vor über 125 Jahren Beethoven seine Lebercirrhose über viele Jahre hin hatte und sich noch verhältnismäßig lange leistungsfähig hielt bis er nach mehreren Punctionen 1827 an seinem Leiden starb so müssen wir uns sehr überlegen ob wir manche modernen Behandlungsverfahren die noch auf eine verhältnismäßig kleine Beobachtungszeit zurückblicken so werten können wie sie von ihren Autoren gerühmt werden. Im letzten Jahrzehnt sind verschiedene teils diätetische teils medikamentöse Behandlungsarten angegeben worden die manchmal völlig entgegengesetzt zu dem früher anerkannten Verfahren vorgingen. Die hauptsächlich von amerikanischen Autoren empfohlenen Therapieformen wurden in Reihenuntersuchungen in Vergleich gesetzt mit den

früher in Amerika üblichen Behandlungsweisen, nicht aber immer mit der Kritik, die bei solchen Untersuchungen vonnoten ist, um völlige Klarheit zu erzielen. Die verschiedenen Gesichtspunkte, über die im einzelnen noch zu sprechen sein wird, sind auch bei uns in Deutschland im Prinzip angewandt worden, seitdem nach der Währungsreform bei uns die Möglichkeit dazu bestand. Im Laufe der vergangenen 8 Jahre war es auch uns möglich, uns darüber ein eigenes Urteil zu bilden. Darauf soll noch zurückgekommen werden. Allerdings muß schon jetzt gesagt werden, daß 8 Jahre immer noch keine ausschlaggebende Zeitspanne darstellen um die Beeinflussung der Verlaufsformen einer so langdauernden chronischen Krankheit endgültig zu erfassen, wenn sie auch eine allgemeine Übersichtsbeurteilung zu lassen. Aber auch das amerikanische Schrifttum kann mit Vergleichszahlen über Zeiträume von 10 Jahren nur in sehr seltenen Fällen aufwarten, wie z. B. Patek und Post, andererseits ist es evident, daß das Cirrhosematerial in USA sich in manchen Punkten grundsätzlich von dem Verhalten in Europa und speziell in Deutschland unterscheidet, wobei sicher die allgemeine Ernährungsweise der Bevölkerung, der Konsum von Alkohol, besonders konzentrierter Formen, und vielleicht auch andere toxische Momente eine entscheidende Rolle spielen. Auch englische Autoren sind der Ansicht, daß die Formen der Cirrhose verschieden von denen in USA sind. In der Kriegs- und Nachkriegszeit während der schlechten Ernährungsverhältnisse sahen wir in Deutschland so gut wie keine Fettleber als Vorstadium einer Lebercirrhose, während in derselben Zeit nach dem Kriege in der Schweiz nach mündlicher Mitteilung von Moeschlin die Fettleber weit verbreitet war. Auch Rilliet und Keil berichten über eine Abnahme der Cirrhosehäufigkeit während des Krieges in der Schweiz und beziehen dies auf die dabei zunehmende Fettarmut der Kost. Dem entspricht auch die Beobachtung, die wir in Deutschland machen können, daß seit der Zunahme des Fettverbrauchs in der Allgemeinbevölkerung, also seit dem Jahre 1948 wieder eine zunehmende Erkrankungshäufigkeit an Lebercirrhose festgestellt werden kann. Es soll damit nur dargetan werden, wie verschiedenartig die Bedingungen für eine spezielle Therapie der Lebercirrhose sind und wie vorsichtig wir in der Bewertung der prognostischen Erfolge oder Mißerfolge sein müssen.

1. Prophylaxe

Wenn wir zunächst die Prophylaxe als die bei weitem wirksamste Form der Therapie betrachten, so finden wir in der Verhütung des Auftretens einer Cirrhose ein weites Feld. Diese fängt schon in der sachgemäßen Therapie der akuten Hepatitis an. Wie früher schon ausgeführt wurde, hängt der Verlauf einer akuten Hepatitis in weitgehendem Maße von der Gründlichkeit der ersten Behandlung ab. Bekanntlich zeigen die ungenügend behandelten oder vernachlässigten Hepatitiden am ehesten Tendenz, in ein chronisches Stadium und daran anschließend in eine Cirrhose überzugehen. Ist schon ein chronisches Stadium eingetreten, so ist wie im vorhergehenden Kapitel angeführt wurde, die Möglichkeit gegeben, durch intensive Behandlung in Dauerform den Prozeß zum Stillstand zu bringen. Die Behandlung einer solchen chronischen Hepatitis ist ja gleichzeitig die Prophylaxe der Cirrhose. Um so mißlicher ist es, daß so viele posthepatitische Cirrhosen infolge der

unerkannten Stadien der Latenz erst entdeckt werden wenn schon die Cirrhose eingetreten ist. Natürlich muß zur Prophylaxe der Cirrhose auch die Verhütung der hamatogenen Hepatitis und der vielfachen toxischen Noxen gerednet werden die im weiteren Verlauf zur Cirrhose führen können. Für den Alkoholabusus ist ja bei aller Wahrscheinlichkeit seiner cirrhogenen Wirkung keine hundertprozentige Aussage zu machen da wie oben schon ausgeführt wurde selbst notorische Säufer nicht an einer Lebercirrhose zu erkranken brauchen. Dagegen kann an dem Grundsatz festgehalten werden daß eine schon geschädigte Leber bei Alkoholabusus sicherlich besonders gefährdet ist. Dabei ist nach den Erfahrungen aus Wein Gegenden nicht der gelegentliche übermäßige sondern der übliche aber regelmäßige Weingenuß ausschlaggebend auch wenn er nicht zu Trunkenheit führt selbst wenn man sich der schwankenden Beurteilung dieses Begriffes bewußt ist. Bei den verschiedenen Arten von konzentriertem Alkohol scheint es offenbar auf den Reinheitsgrad anzukommen so behaupten englische Autoren daß schlechter Gin eher zur Cirrhose führe als reiner Whisky. Insofern kann man auch zugeben daß Fusel gefährlicher ist als reiner Schnaps oder Cognac wobei allerdings auch die Mengen des Getrunkenen ausschlaggebend sein durften. In Süddeutschland kommt auch dem Genuß von Apfelsaft eine Bedeutung zu sobald er zum regelmäßigen Morgengetränk wird. Aber auch hier sieht man wie bei allen Alkoholsorten die unterschiedliche Infälligkeit. Mit dem Gespenst einer zu befürchtenden Cirrhose wird sich kein Alkoholiker seinem lieb gewordenen Getränk abspenstig machen lassen.

Bei der Prophylaxe der biliaren Cirrhose sind vielfach günstigere Bedingungen als bei den übrigen Formen der Cirrhose gegeben. Da wir wissen daß das ausschlaggebende Moment für die Entstehung einer biliaren Cirrhose Entzündungen der Gallenwege und mechanische Behinderung des Gallenflusses durch Steine oder sonstige Hindernisse sind ist es nur zu wichtig daß man solchen Veränderungen der Gallenwege zumal wenn sie chronisch sind und immer wieder rezidivierend auftreten die gebührende Beachtung zollt und bei Zeiten eine kausale Therapie treibt. So sollte man sich stets überlegen ob es sich lohnt bei Cholelithiasis eine konservative Therapie durchzuführen statt operieren zu lassen wenn doch über Jahre hinweg ein Übergang in Cirrhose droht und es dann meist zu einem chirurgischen Eingriff zu spät ist. Wenn ein einziger großer Cholesterinstein in der Gallenblase jahrelang ohne Beschwerden zu machen in Ruhe bleibt mag ein konservatives Abwarten gerechtfertigt sein. Wir kennen ja aus dem Sektionsgut viele solcher Fälle wo ein Gallenstein zufällig gefunden wird der im Leben symptomlos bestand und auch keinerlei Beteiligung der Leber nach sich zog. Wenn es sich aber um eine Steingallenblase mit mehreren Steinen oder sogar Hunderten von Bilirubinkalksteinen handelt die immer wieder in kürzeren Abständen sich in Koliken ankündigen vielleicht unter einigen von diesen mit einem vorübergehenden Ikterus als Zeichen einer temporären Steinemklemmung dazu noch das eine oder andere Mal mit kürzeren oder längeren Fieberstößen so wird es höchste Zeit die Operation anzuraten denn diese immer wiederholten wenn auch nur kleinen Stauungszustände müssen sich unweigerlich auf das Lebergewebe auswirken und durch ihren dauernden Druckreiz Veranlassung zur Entstehung einer biliaren Cir-

rhose abgeben. Davon nicht ausgenommen sind die Fälle in denen die Röntgenfüllung der Gallenblase mit *Biliselectan* oder *Biligradin* negativ bleibt und deshalb Steine nicht nachgewiesen werden können. Nachdem der negative Befund nicht verwertbar ist, muß die klinische Beobachtung den Verdacht auf ein Gallensteinleiden klären. Mindestens in der Hälfte solcher Fälle wenn nicht tatsächlich noch in mehr bestätigt sich dies bei der Operation. Leider aber lassen sich manche Ärzte nicht überzeugen, daß auch ein negativer Röntgenbefund keinen Beweis für das Fehlen von Steinen darstellt und so kommt es, daß wir immer wieder auf biläre Cirrhosen stoßen, die schon jahrelang ihre unverkennbare Steinanamnese haben und nicht zum richtigen Zeitpunkt operiert worden sind.

Eine weitere Möglichkeit zur Entstehung einer biliären Cirrhose liegt bekanntlich in einer chronischen Cholangitis und deshalb ist es wichtig die Therapie einer Cholangitis möglichst intensiv zu betreiben und sich nicht damit zu begnügen wenn symptomfreie Intervalle vorliegen. Hier kommt noch dazu, daß das Übergreifen entzündlicher Vorgänge auf das Leberparenchym, also im Sinne einer Cholangiohepatitis im Verein mit Mikrostaunungszuständen sich zu einer Cirrhose weiterbilden kann, die sowohl posthepatitische wie biliäre Züge trägt. Auch hier muß man sich überlegen, ob die konservative Therapie ausreicht und nicht besser ein operatives Vorgehen mit ausgiebiger Drainage der Gallenwege am Platze ist, um so mehr als bei einem chronischen Verlauf über Jahre hinweg der Steinbildung Vorschub geleistet wird und sich nun verschiedene Vorgänge summieren können.

Was für die cholangitische Cirrhose in prophylaktischer Hinsicht zutrifft, gilt auch für die cholangiohepatitische Cirrhose im Sinne von *Watson*. Auch diese heilt vielfach erst aus oder kommt zum Stillstand, wenn durch Drainierung der Gallenwege die intrahepatische Gallenstauung über genügend lange Zeit hinweg beseitigt wird.

Die splenomegalen Formen der Cirrhose sind wahrscheinlich prophylaktisch gar nicht zu erfassen, da ihre spezielle Ätiologie noch keineswegs klar ist. Wir wissen nicht, ob sie auf derselben Grundlage entstehen, die für die übrigen Cirrhoseformen gültig sind. Im übrigen ist bei ihnen schon die Cirrhose der Leber in vollem Gange, wenn der Milztumor als vielfach einziges Symptom schon im Mittelpunkt der Diagnose steht. Dasselbe trifft für die Hamochromatose zu, von der noch nicht ausgesagt werden kann, ob selbst ausgedehnte Befunde von universeller Hemosiderose bei noch nicht cirrhotischen Leberprozessen den Schluß zulassen können, daß es sich um frühe Entwicklungsstadien einer Hamochromatose handelt. Bei erblich vorkommenden Formen der Lebercirrhose wie z. B. bei einer *Wilson'schen Krankheit* muß uns vollends eine prophylaktische Maßnahme im Stich lassen.

2 Die spezielle Therapie der Lebercirrhose

Wenden wir uns nun den einzelnen Behandlungsformen der Cirrhose zu, so müssen wir auch auf Grund ihrer Erfolgsaussichten unterscheiden zwischen der Therapie des Frühstadiums, des Vollstadiums und der Endstadien. Je nachdem wird das Vorgehen prinzipiell ganz verschieden sein müssen. Es ist für den Praktiker entscheidend wichtig, sich über diese Prinzipien durchaus klar zu werden, denn es ist selbstverständlich, daß die Behandlungsform eines Frühstadiums bei den

Endstadien einer Cirrhose eine vergebliche Liebesmühe sein muß und nur Verdruss bereitet ganz abgesehen von der Belastung des Schwerverkrankten und keinerlei Aussicht auf Erfolg bietet. Umgekehrt wird man einem Cirrhotiker im Frühstadium keinen Liebesdienst erweisen wenn man ihn den Maßnahmen eines Falles im Endstadium aussetzt vor allem wo es darauf ankommt dem noch im Berufsleben stehenden Kranken die Wichtigkeit einer sich über lange Jahre erstreckenden Behandlung so ins Bewußtsein zu bringen daß er sie ohne stärkere Belastung durchführen kann und nicht nach geraumer Zeit als Unmöglichkeit zur Seite legt und erlahmt. Wir werden also die Therapie der einzelnen Stadien getrennt schildern und jeweils die diätetischen physikalischen medikamentösen und eventuell chirurgischen Maßnahmen anführen wobei natürlich Wiederholungen vermieden werden sollen und solche therapeutischen Dinge die für alle Stadien gelten nur in dem einen Abschnitt ausführlich behandelt werden wobei für spätere Stadien nur ein Hinweis auf das früher Gesagte gegeben wird.

a) Die Therapie des Frühstadiums

1 Diät der Lebercirrhose Im Vordergrund jeder Therapie der Lebercirrhose steht die Diätetik. Sie ist im Frühstadium der Cirrhose bei einsichtigen Patienten verhältnismäßig leicht durchzuführen weil Appetitstörungen meist dabei noch keine große Rolle zu spielen pflegen. Es ist im Gegenteil hervorzuheben daß in vielen Fällen auch denen der Alkoholiker die Nahrungsaufnahme noch ungestört ist. Manche Kranke sind sogar trotz der schon manifesten Erscheinungen eigentliche Genießer und reichlichen ja sogar überreichlichen Mahlzeiten manchmal mit appetitanregenden Finessen wohl zugetan. Dabei mögen Sekretionsanomalien des Magens die schon im Frühstadium vorliegen können eine Rolle spielen viel seltener sind aber solche erst Erscheinungen die sich im weiteren Verlauf bemerkbar machen.

Die früheren Anschauungen über die Diätetik der Cirrhose gipfelten sogar in einem Verbot solcher überreichlichen Mahlzeiten ausgehend von der Theorie daß ein Übermaß vor allem von Fleisch oder Eiweiß toxische Wirkungen ausübe oder vom Darm her toxische Stoffwechselendprodukte auf dem Pfortaderwege an die Leber herinführe die dann dem cirrhotischen Prozeß Vorschub leisteten. Infolge dessen hat man in früheren Jahren die Ernährung des Cirrhotikers knapp gehalten oder hat ihn auf eine nur vegetabilische Kost gesetzt ja sogar mit Rohkost ernährt. Die Erfolge mit einer solchen blanden Schonungskost waren wie ich aus meiner langjährigen klinischen Erfahrung mit dieser Diätetik sagen kann durchaus nicht immer schlecht vor allem wenn es sich um Fettleibige mit Cirrhose gehandelt hat. Ich erinnere mich an Fälle die auf mehrtägige Fastenkuren sogar wenn auch nur vorübergehend sehr gut angesprochen haben. Wenn man sich der neuen Beobachtungen von Zelman über die Entstehung von Fettecirrhosen bei über längere Zeiträume bestehender Adipositas erinnert wird man sich den Forderungen von Zelman nach einer unterkalorischen Kost vor allem auch was das Nahrungsfett anbelangt nicht verschließen können. Im übrigen legen die früher gültigen Vorschriften für die Diät des Cirrhosekranken vor allem auf reichlichen Kohlenhydratgehalt der Ernährung Wert von der Anschauung ausgehend daß vor allem kohlen-

umstände ist den Kranken so lange am Leben zu erhalten bis sich die natürlichen Reparationsvorgänge ausgebildet haben. Sie halten es auch für möglich daß das Patekregime ein spezifisches Agens enthält das die Erholung der erkrankten Leber bewirkt wobei noch nicht zu übersehen ist ob es auf seinem Gehalt an lipotropen Stoffen an Vitaminen oder sonst einem noch unbekannten Stoff beruht.

Das Patekregime in seinem vom Autor angegebenen Mengenverhältnis hat sich bei uns in Deutschland nicht durchsetzen können. Es sind auch in anderen europäischen Ländern Bedenken gegen die für unsere Verhältnisse erhebliche Überfütterung mit Kalorien und Mengen von Kohlenhydrat, Eiweiß und Fett die selbst ein gesunder Mensch nicht bewältigen kann laut geworden. Darmady u. a. haben in England darauf hingewiesen daß zum mindesten Schwerkranke diese Nahrungsmengen verweigern und selbst in USA waren viele Autoren (Popper und Steigmann, Rimmermann u. Mitarb. u. a.) der Ansicht daß wohl eine Steigerung der früher üblichen Eiweißzufuhr prinzipiell wichtig ist aber daß Mengen von 100 bis 140 g täglich ausreichend sein mußten. Es muß zugegeben werden daß die frühere Furcht vor den toxischen Eigenschaften des Eiweißes auf die Leber die in erster Linie auf die theoretischen Konzeptionen von Eppinger zurückging der vor allem die enterale Intoxikation in den Vordergrund stellte nicht berechtigt war. Es muß weiterhin zugegeben werden daß Mangelernährung vor allem Eiweißmangel nach allem was wir aus Tierexperimenten aber auch nach klinischen Beobachtungen wissen sicher keine Besserung der Leberleistung durch Schonung bewirkt aber in sagen wir einmal vorsichtig manchen Fällen Schädigung der Leber nach sich zieht. Daß fernerhin eine kräftige Ernährung mit vollwertigen Nahrungsmitteln wie Eiweiß, Kohlenhydraten, Gemüsen und Obst ohne Mastung sich auf den Allgemeinzustand, die Stoffwechselleistung der Leber und damit auch auf die Reparationstendenz der Leber günstig auswirken mag ist ein therapeutisches Gesetz das wir auch bei vielen anderen Krankheiten anerkennen. Zumal in diesem Frühstadium der Cirrhose auch nichts dagegen spricht daß die Verarbeitung dieser einzelnen Nahrungsstoffe in der Leber wesentlich gelitten hat. Wir wissen dies ja aus dem Ausfall der einzelnen speziellen Funktionsproben die dies erweisen. Und nun das Fett? Es ist unverständlich weshalb Patek bei der späteren Variation seines Regimes die tägliche Fettration von maximal 100 g Fett auf 175 g erhöht hat. Auch dies ist eine Fettmenge die schon der Gesunde mit Mühe bewältigt um so weniger der Cirrhotiker. Es ist zweifellos ein Fortschritt daß auf Grund der Initiative Pateks die Furcht vor dem Fett in der Diät der Leberkranken im allgemeinen verschwunden ist. Auch hier war früher der Gedanke vorherrschend daß ungenügend verbrannte Zwischenprodukte des Fettstoffwechsels insbesondere die Ketonkörper ihr Unwesen treiben konnten und eine Schädigung des noch funktionierenden Parenchyms herbeiführten. Die neueren Erkenntnisse der physiologischen Chemie lassen es zweifelhaft erscheinen daß die Leber eine so zentrale Stellung beim Abbau der Fettsäuren innehat haben aber andererseits auch erweisen daß ihr eine sehr große Rolle in der Biosynthese der Fette zukommt (Lan_g). Sicher ist die Bedeutung der essentiellen Fettsäuren und des Fettes als Träger der fettlöslichen Vitamine unverkennbar aber dies ist nicht an so hohe Quantitäten gebunden wie es Patek vorschreibt. Auch rein klinisch können wir

hydrate für den Bestand des Leberglykogens ausschlaggebend seien. Es waren also die Kohlenhydrate und die Vegetabilien das Grundgerüst, während Eiweiß und Fett als weitgehend schädlich galten.

Diesen früheren Anschauungen der Kostzusammensetzung stehen nun die neuen Anschauungen direkt entgegengesetzt gegenüber. Sie basieren vor allem auf den Theorien amerikanischer Autoren, die zwar auch noch an der Notwendigkeit reichlicher, ja überreichlicher Kohlenhydratmengen in der Ernährung festhalten, aber dazu noch einen reichlichen Gehalt an Eiweiß in jeder Form für richtig erachten. Sie gehen dabei von der Beobachtung aus, daß Eiweißmangel in der Lebertrophopathische Schädigungen verursacht, die sowohl die Entstehung einer Cirrhose wie auch deren Fortschreiten begünstigen. Fett wird der Kost beigegeben, um den Geschmack der Kost und damit die Appetenz zu heben, wobei natürlich die fetteren Fettsorten mit niederen Schmelzpunkten, wie Butter und Öle, bevorzugt werden. Den Ausgangspunkt der neuen Diätetik bildet das sogenannte *Patek regime*. Das von Patek und Post 1941 angegebene Regime enthielt ursprünglich bei 2500—4000 Calorien täglich 300—500 g Kohlenhydrate, 200—300 g Eiweiß und 50—100 g Fett. Nach mehreren Jahren wurde diese überreichliche Ernährung wahrscheinlich weil sie von den meisten Patienten nicht bewahrt werden konnte herabgesetzt auf 365 g Kohlenhydrate, 140 g Eiweiß und die Fettration erhöht auf 175 g Fett. Die Basiskost besteht aus Fleisch, Milch, Eiern, Früchten, mehligartigen Speisen und grünen Gemüsen, während Zutaten nach freier Wahl zugelassen wurden. Den Schwerkranken wird die Kost in flüssiger oder halbflüssiger Form zugeführt. Patek hat nun mit seinen Mitarbeitern die Resultate bei seinen in dieser Form behandelten Cirrhosefällen statistisch in einer 10jährigen Beobachtungszeit im Vergleich mit einer sich ebenfalls über 10 Jahre erstreckenden Statistik mit der in USA früher üblichen Behandlungsart der Lebercirrhosen vorgelegt. Danach waren nach 1 Jahr noch 65% der modern behandelten Fälle gegenüber 39% der nach der früheren Therapieart Behandelten am Leben, nach 2 Jahren 50% gegenüber 21% und nach 5 Jahren immer noch 30% gegenüber 7%. Es ist allerdings bei dieser Statistik nicht unterschieden zwischen den verschiedenen Formen und Stadien, die doch in ihrem natürlichen schicksalsmäßigen Verlauf eine durchaus unterschiedliche Lebensdauer aufweisen, und die Prinzipien einer vergleichenden Therapie kommen zu kurz. Immerhin hat sich das Patekregime in USA schon so sehr festgesetzt, daß es zur Basis jeder Behandlung der Lebercirrhose gehört, wenn auch in Amerika selbst Stimmen laut geworden sind, die Zweifel an der ausschlaggebenden Wirkung einer solchen Diät für die Lebercirrhose äußern (Wade u. Mitarb.). Autoren wie Patek selbst, aber auch Ratnoff sprechen der Diätbehandlung der Cirrhose die alleinige Bedeutung zu. Medikamentöse Behandlung erubrigt sich nach ihnen, sie geben höchstens noch Vitamine, sowohl die der B-Komplex-Gruppe wie in Hefe und Hefextrakten besser aber Polyvitaminpräparate, die Gemische aller bekannten Vitamine enthalten. Diese kommen vor allem bei Schwerkranken in Betracht, bei denen in flüssiger und breiiger Kost nicht genügend Vitamine enthalten sind und die mit gleichzeitigen Injektionen versorgt werden müssen. Es wird später noch auf diese Frage einzugehen sein. Patek u. Mitarb. halten es nach ihren Beobachtungen für möglich, daß dieses Kostregime im Frühstadium der Cirrhose angewandt,

von dieser Seite her ein Grund das Fett nicht im Übermaß zu steigern Ist trotz allem auch bei harmlosen Speisen eine Blahungsneigung noch zu beobachten so kommt medikamentöse Unterstützung in Betracht auf d e später eingegangen wird Auch die Bekämpfung der Obstipation soweit sie nicht durch Obst und Kompott zulagen erre dit werden kann wird später erörtert werden

Wenden wir nun die modernen Erkenntnisse der Diatbehandlung der Leber cirrhose auf die Gestaltung der kost an und halten uns vor allem an die Moglichkeiten die wir einem Cirrhotiker im Fruhstadium seiner Erkrankung als Standard kost fur lange Jahre zumuten konnen ohne dabei befurchten zu müssen daß sie nur auf dem Papier stehen ohne verzehrt zu werden so konnen wir überschlagsmäßig fur die Tagesration rechnen 200—300 g Kohlenhydrate 100—120 g Eiweiß und 80—100 ■ Fett außer Gemusen und Obst Natürlich sollen dies nur Durchschnittswerte darstellen Auch unter den Gesunden haben wir je nach dem Stoff wechsellyp große Esser und zuruckhaltende Esser Auch bei einem Cirrhosekranken wird man bei der jahrelangen Dauer seiner Diatbehandlung einen gewissen Spielraum lassen müssen

Im einzelnen setzt sich d e Diat aus folgenden Kohlenhydraten zusammen Alle mehhlhaltigen Speisen wie Kartoffeln in jeder kochentedschieden Form auch gebrauten und gebackenen ja selbst als Pommes frites mit den oben genannten Einschränkungen Nudeln Makkaroni Spätzle Maultaschen Ravioli gesotten und gebraten vielleicht auch leicht mit Ei uberbacken Ferner Grießspeisen Reis Tapioka Topinambur usw Da in Breiform meist nicht so beliebt besser als Süßspeisen in einer Form die der kranke bevorzugt Zucker und Zuckerwaren Tortchen und Kuchen dem jeweiligen Geschmack angepaßt Am besten altgebackenes oder getoastetes Weißbrot Brötchen unter Vermeidung großer Brotsorten wenn Blahungsneigung besteht Als Fruhstuck Aufstrich von reichlich Butter Marmelade Gelee oder Honig Gegen Kakao und Schokolade und aus diesen hergestellten Süßwaren ist nichts einzuwenden wenn keine Neigung zu Obstipation besteht

An eiweißhaltigen Nahrungsmitteln kann gegeben werden Milch und alle Arten von Milchspeisen Sauermilch Yoghurt dann alle Käsesorten sowohl magere wie fette je nach Geschmack Vor allem sind Quark und Quarkspeisen empfehlenswert wenn sie auch von manchen Kranken in größeren Quantitäten abgelehnt werden Eier in jeglicher Form auch als Rührei und Spegelei Harte Eier werden ihrer Schwerverdaulichkeit halber bei Magendarmempfindlichen besser vermieden Auch zum kochen und in den Speisen verteilt sollen Eier reichlich Verwendung finden Von den Fleischsorten sind die fetten Fleischsorten wie Schwein und Hammel auch Gänse und Entenbraten auszuschneiden Die inneren Organe sind nicht verboten Auch bei Fischarten sind nur die ausgesprochen fetthaltigen Fische wie Salm oder Aal und besonders Fischkonserven wie Ölsardinen und ähnliche zu vermeiden während z B Sardellen oder Anchovis als appetitanregend zugelassen sind Bei den Wurstsorten empfiehlt sich eine Auswahl nach dem Fettgehalt zu treffen Fette Schweine und auch Kalbsleberwurst oder Wurst mit großen Fettpartikeln wie Schwartenmagern weiße Preßwurst u dgl sind abzulehnen dagegen feine Wurst wie Gelbwurst Loner Wurst gute Schinkenwurst oder Mettwurst jederzeit erlaubt auch gekochter Schinken ohne Fett sowie Lachsschinken ohne Fett,

sagen, daß aus den oben schon geschuldeten Beobachtungen beim Übergang von der fettarmen Zeit bei uns in Deutschland zu der jetzigen fettreichen mit ihrer überraschenden Vermehrung der *Fettleber* und der *Fettcirrhose* hervorgeht, daß bei einer Cirrhose sicher ein Übermaß von Fett nicht am Platze ist, ganz abgesehen von den Fällen einer durch Fettsucht entstandenen Cirrhose. Wir werden also zweckmäßigerweise Fett nur in so mäßigen Mengen zuführen, als es zur Erreichung eines appetitanregenden Geschmacks nötig ist.

Es war schon oben davon die Rede, daß beim Frühstadium einer Cirrhose meist der Appetit noch nicht leidet. Manchmal kann dies jedoch wechseln, und Zeiten von vorübergehender Appetitlosigkeit können von solchen ungestörten Appetits gefolgt sein. Zumal ist das der Fall, wenn Alkoholikern mit einem Male der Alkohol entzogen wird. Manche Autoren, wie z. B. Ratnoff, sind weitgehend tolerant und sind der Ansicht, daß mäßige Mengen von nicht konzentriertem Alkohol bei strenger Innehaltung des *Patekregimes* nicht schaden. Ganz abgesehen von dem Begriff „mäßig“ bei einem langjährigen Alkoholiker und der Gefahr einer Über-treibung des Alkoholgenusses, die immer besteht, teile ich die Ansicht Ratnoffs nicht und verbiete meinen Cirrhotikern streng den Alkohol. In diesen Zeiten mangelnden Appetits ist es natürlich wichtig, alle Feinheiten der Kochkunst spielen zu lassen. Kochsalz kann in dem Frühstadium, in dem kein Ascites und keine Ödemneigung besteht, unbedenklich zum Schmackhaftmachen der Diät verwendet werden, allerdings nicht in einem Übermaß. Auch Gewürzkräuter aller Art, selbst Pfeffer, Paprika, Curry und ahnbche, können benutzt werden, wenn dadurch der Zweck der Appetitanregung erreicht wird. Natürlich können, und dann liegt der Zweck des Fettes, lecker gebratenes Fleisch, Fisch und Eierspeisen oder mehlig haltige Speisen, überbacken oder geröstet, in allen Schattierungen gereicht werden. Besonderer Wert ist auf tagliche Abwechslung zu legen sowie auf appetitanregende Garnierung und das Auge erfreuende Anordnung. Mit nichtalkoholischen Getränken sei man freigebig, gegen Kaffee oder Tee ist nichts einzuwenden. Nichts wäre falscher, als einen alkoholgewohnten Cirrhotiker an Kräutertees aller Art gewöhnen zu wollen. Auch das Rauchen, wenn es mäßig betrieben wird, kann der Leber nicht schaden und ist ein harmloser Ersatz für den Alkoholentzug.

Bestehen Aciditätsanomalien des Magensaftes oder gar gastrische oder gastroduodenale Erscheinungen, so muß natürlich darauf mit der Auswahl der Speisen und der Anordnung häufiger kleiner Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten statt mit 3 Hauptmahlzeiten Rücksicht genommen werden. Dabei kann mit antacidischen Mitteln, wie Gastrosil, Masigel Ultra und ähnlichen, auch einer milden Atropinisierung, bei Anacidität oder Achylie mit Acidolpepsin, Enzynorm, und im Bedarfsfall mit Pankreaspräparaten, wie Combiocym, Festal od. dgl., nachgeholfen werden. Besteht eine Blähungsneigung, die zu Meteorismus zu führen droht, ist es nötig, eine strenge Auswahl zu treffen und alle blähenden Speisen zu vermeiden. Vor allem empfiehlt sich die cellulosereichen Gemüse, also alle Kohl- und Krautarten. Auch Gurkensalat, meist auch Kartoffelsalat, ganz zu streichen. Kein frisch gebackenes Brot nehmen zu lassen und alle mit Hefe zubereiteten Mehlspeisen und Kuchen zu vermeiden. Manchmal ist auch ein Übermaß von Fett, vor allem in heißem Fett gebackene Speisen, Ursache übermäßiger Gasbildung, auch

von dieser Seite her ein Grund das Fett nicht im Übermaß zu steigern Ist trotz allem auch bei harmlosen Speisen eine Blähungsneigung noch zu beobachten so kommt medikamentöse Unterstützung in Betracht auf die später eingegangen wird Auch die Bekämpfung der Obstipation soweit sie nicht durch Obst und Kompott zulagen erreicht werden kann wird später erörtert werden

Wenden wir nun die modernen Erkenntnisse der Diatbehandlung der Leber cirrhose auf die Gestaltung der Kost an und halten uns vor allem an die Möglichkeiten die wir einem Cirrhotiker im Frühstadium seiner Erkrankung als Standard kost für lange Jahre zumuten können ohne dabei befürchten zu müssen daß sie nur auf dem Papier stehen ohne verzehrt zu werden so können wir überschlagsmäßig für die Tagesration rechnen 200—300 g Kohlenhydrate 100—120 g Eiweiß und 80—100 g Fett außer Gemusen und Obst Natürlich sollen dies nur Durchschnittswerte darstellen Auch unter den Gesunden haben wir je nach dem Stoffwechseltyp große Esser und zurückhaltende Esser Auch bei einem Cirrhotikern wird man bei der jahrelangen Dauer seiner Diatbehandlung einen gewissen Spielraum lassen müssen

Im einzelnen setzt sich die Diat aus folgenden Kohlenhydraten zusammen Alle mehhlhaltigen Speisen wie Kartoffeln in jeder kochentechnischen Form auch gebratenen und gebackenen ja selbst als Pommes frites mit den oben genannten Einschränkungen Nudeln Makkaroni Spätzle Maultaschen Ravioli gesotten und gebraten vielleicht auch leicht mit Ei überbraten Ferner Grießspeisen Reis Tapioka Topinambur usw Da in Breiform meist nicht so beliebt besser als Süßspeisen in einer Form die der kranke bevorzugt Zucker und Zuckerwaren Tortchen und Kuchen dem jeweiligen Geschmack angepaßt Am besten altgebackenes oder getoastetes Weißbrot Brötchen unter Vermeidung grober Brotsorten wenn Blähungsneigung besteht Als Frühstück Aufstrich von reichlich Butter Marmelade Gelee oder Honig Gegen Kakao und Schokolade und aus diesen hergestellten Süßwaren ist nichts einzuwenden wenn keine Neigung zu Obstipation besteht

An eiweißhaltigen Nahrungsmitteln kann gegeben werden Milch und alle Arten von Milchspeisen Sauermilch Yoghurt dann alle Käsesorten sowohl magere wie fette je nach Geschmack Vor allem sind Quark und Quarkspeisen empfehlenswert wenn sie auch von manchen Kranken in größeren Quantitäten abgelehnt werden Eier in jeglicher Form auch als Ruhrer und Spiegelei Harte Eier werden ihrer Schwerverdaulichkeit halber bei Magendarmempfindlichen besser vermieden Auch zum Kochen und in den Speisen verteilt sollen Eier reichlich Verwendung finden Von den Fleischsorten sind die fetten Fleischsorten wie Schwein und Hammel auch Gänse und Entenbraten auszuschneiden Die inneren Organe sind nicht verboten Auch bei Fischarten sind nur die ausgesprochen fetthaltigen Fische wie Salm oder Aal und besonders Fischkonserven wie Ölsardinen und ähnliche zu vermeiden während z B Sardellen oder Anchovis als appetitanregend zugelassen sind Bei den Wurstsorten empfiehlt sich eine Auswahl nach dem Fettgehalt zu treffen Fette Schweine und auch Kalbsleberwurst oder Würste mit groben Fettpartikeln wie Schwarzenmagen weiße Preßwurst u dgl sind abzulehnen dagegen feine Würste wie Gelbwurst Lyoner Wurst gute Schinkenwurst oder Mettwurst jederzeit erlaubt auch gekochter Schinken ohne Fett sowie Lachsschinken ohne Fett

während roher Schinken und Rauchfleisch wegen der Fettdurchwachsung wieder unzuwackmäßig sind. Man wird allerdings mit dem Fettgehalt der Fleisch- und Wurstwaren weitgehend tolerant sein können, soweit dadurch die Gesamtfettmenge nicht über Gebühr vermehrt wird und die Magendarmverhältnisse des Kranken im Frühstadium der Cirrhose dies gestatten. Auch wird man die Fleisch- und Fischsorten, um sie genügend schmackhaft auf den Tisch zu bringen, gut braten, eventuell auch grillen, nur sollen die Tunken nicht übermäßig fett, das Fleisch vielmehr am besten im eigenen Saft, gereicht werden.

Was nun die Fette anbelangt, so wird zweckmäßigerweise alles mit Butter oder feinem Olivenöl gekocht. Über den Fettgehalt des Fleisches und der Wurstsorten wurde oben schon das Notige erwähnt, doch sollen alle Fette mit höherem Schmelzpunkt, wie Rinderfett, Nierenfett, Schmalz und schmalzgebackene Speisen, auch Ganseschmalz, vermieden werden. Dies gilt auch vor allem für die Tunken. Pflanzenfette, wie Margarine, Palmöl usw., unterscheiden sich bekanntlich bei gleichem Vitamingehalt in ihrem Nährwert nicht von anderen Nahrungsfetten, jedoch wird z. B. bei der Herstellung von Margarine, das Vitamin A bzw. seine Provitamine zerstört (Lang). Wird die Margarine durch Zusatz der zerstörten Vitamine wieder voll vitaminisiert, was bei Zugabe der nötigen fertigen Vitamine möglich ist, so ist gegen die Margarine nichts einzuwenden. Schlagsahne und Rahm sind erlaubt, soweit sie von Patienten erwünscht sind. Auch hier wird es wesentlich sein, weitgehend die Geschmacksrichtung des Kranken zu berücksichtigen, ihm in vielen Dingen Freiheit zu lassen und nicht engstirnig die Einhaltung der Quantitäten vorzuschreiben, die die Appetenz lähmen. Das Fett soll gewissermaßen nur das Corrigenz sein, das die Lust zum Essen anregt, aber nicht zu einem auch nur andeutenden Widerwillen führen. Wenn der Kranke aus seiner seitherigen Gewohnheit her weniger Fett als vorgeschrieben zu sich nimmt, so soll man ihn dabei belassen. Es wäre falsch, ihn zu einem Adiposen machen zu wollen.

In der Reihe der Gemuse kommen alle Sorten in Betracht, nur ist es auch hier wieder wichtig, sie in einer leckeren Form zu reichen. Weiter ist es auch zweckmäßig nicht nur gekochte Gemuse zu reichen, sondern auch Frischgemüse in Form von Salaten, auch als Rohkostbeilagen. Eine gewisse Vorsicht ist, wie schon oben erwähnt wurde, mit der Auswahl der cellulosereichen Gemusearten, wie Hülsenfrüchte, Kohl und Krautsorten, am Platze, da doch latent bei jedem Cirrhotiker auch schon im Frühstadium eine erhöhte Empfindlichkeit der intestinalen Verdauung besteht.

Obst ist in Form von reifen Früchten, auch als Kompott, sehr erwünscht schon der Abwechslung wegen. Auch hier wird man mit den Beeren mit kleinen Kernen, wie Stachelbeeren, Johannisbeeren und Himbeeren, vorsichtig sein und empfehlen, wegen des Cellulosegehalts das übrige Obst zu schalen und das Kerngehäuse zu entfernen. Gerade wenn Obststipulationsneigung besteht, ist auf Obstgenuß gesteigert Wert zu legen.

Die so gestaltete Diät verlangt natürlich Abänderungen, wenn es sich um eine in der Entstehung begriffene biliäre Cirrhose handelt. Daß dann, wenn Erscheinungen von seiten der Gallenwege vorliegen, das Fett erheblich eingeschränkt werden muß und schließlich nur Butter und feine Öle in Betracht kommen, ist

selbstverständlich. Damit ist auch gesagt, daß bei Fleischsorten und Wurstwaren eine wesentlich strengere Auswahl erforderlich wird und auch eine strengere Beachtung der cellulosehaltigen Gemüse- und Obstsorten nötig ist.

Bei einer beginnenden *Hamochromatose* ist umgekehrt wichtig, kein Übermaß von Kohlenhydraten, speziell von Zucker und Zuckerwaren eintreten zu lassen. Wenn schon diabetische Anzeichen bestehen, so ist die entsprechende Gleichgewichtslage im Kohlenhydrathaushalt doch nur mit Insulin zu erreichen. Es treten dann alle Prinzipien der Diabetesbehandlung in ihr Recht, wiewohl man dabei den Eiweißgehalt der Diät gehöhrig berücksichtigen wird.

Fragen wir nun, wie sich im Hinblick auf die amerikanischen Erfahrungen diese moderne Diätbehandlung der Leberkranken bei uns ausgewirkt hat, so sind wir abgesehen von der Kürze der Zeit, während der wir eine solche Diät verabreichen konnten, noch nicht in der Lage, ein endgültiges Urteil abzugeben. Das liegt insbesondere auch darin begründet, daß wir uns in Deutschland nicht entschließen können, uns monoman nur auf die Diät zu verlassen. Wir benutzen die Diät als Basis und setzen unsere Hoffnung auf weitere unterstützende oder spezifisch wirkend aufgefaßte therapeutische Verfahren. Was man aber unvoreingenommen sagen kann, ist, daß ein schädlicher Einfluß einer Erweiterung der früheren Kostvorschriften sowohl auf dem Erweiß, wie auch auf dem Fettsektor ist in keiner Weise zu erkennen. In dieser Hinsicht waren die früheren Anschauungen falsch. Wenn es gelingt, den Cirrhosekranken im Frühstadium seiner Krankheit mit dieser Diät bei gutem Appetit zu halten und seinen Allgemeinzustand zu heben oder auch nur zu erhalten, so ist schon viel gewonnen und die Aussicht eröffnet, daß man auch mit weiteren Maßnahmen einen Stillstand der Krankheit erreichen kann.

2. *Die physikalische Therapie.* Bei der Symptomarmut des Frühstadiums einer Cirrhose und der Tatsache, daß die Entdeckung einer Leberveränderung manchmal nur einem Zufall verdankt wird, ist es unwahrscheinlich, daß sich ein solcher Kranker der sich ja vielfach noch gar nicht krank vorfindet, zu weitgehenden Änderungen seiner Lebensweise bequemen wird. Es ist auch sicher nicht Aufgabe des Arztes, ihm eingehend das zu erwartende Schicksal einer über kurz oder lang drohenden Schrumpfleber vor Augen zu führen, aber doch wichtig, auf eine Regelung des Tageslaufs und der beruflichen Tätigkeit mit einem gelinden Druck hinzuweisen. Nicht jeder Kranke kann gleich einen entsprechenden Kurort aufsuchen und hier strenge Kur machen. Es ist auch viel wichtiger, kleine physikalische Hilfsmaßnahmen zu bieten, die der Kranke das ganze Jahr durchführen kann, statt sich auf eine 3–4wöchige Kur zu beschränken und die übrige Zeit nichts zu unternehmen.

Sehr wesentlich ist es, daß der Kranke, wenn irgend möglich, nach den Hauptmahlzeiten ruht und für 20–30 Minuten Wärme auf die Lebergegend auflegt. Das kann in Form von heißen Kompressen, elektrischem Heizkissen, Fango oder Moorpackung, auch Heublumenpackung, kurz in Form einer Packung, die genügend lange die Wärme hält, so leise wie der Patient dies vertragen kann, der Fall sein. Wenn der Kranke schon längere Zeit mit Magendarmbeschwerden zu tun hatte, so wird er diese physikalische Behandlung wahrscheinlich willig durchführen, weil ihm die Wärme subjektiv schon gut tut. Anders steht es bei den völlig symptomlos

verlaufenden Fällen. Ein solcher Patient wird mitten in der Berufsarbeit nicht gern zu einer Liege- und Wärmepause verstehen. *Vielfach ist es auch effektiv nicht möglich, wenn er auf Reisen ist und im Hotel essen muß oder bei den weiten Entfernungen der Großstadt zwischen der Arbeitsstätte und Wohnung keine Zeit zu einer ausgiebigen Mittagspause findet.* In solchen Fällen muß darauf gedrungen werden, daß der Patient wenigstens einmal am Tage, am besten nach der *Abendmahlzeit, die vorgeschriebene Ruhepause mit Wärmeauflage durchführt.* Dies kommt natürlich sogar in erhöhtem Maße für die Fälle in Betracht, wo von seiten der Gallenwege Beschwerden bestehen und der Kranke sich trotz der schon beginnenden Cirrhose noch nicht zu einer Operation entschließen kann.

Eine mäßige körperliche Betätigung ist dem Patienten anzuraten, vielleicht ein halbstündiger Spaziergang oder leichte Gartenarbeit u. a. Nur ist vor Überanstrengungen zu warnen. Da jedoch eine genügende Durchblutung des Gesamtkörpers sich auch auf die Durchblutung der Leber auswirkt, ist eine nur sitzende Lebensweise im Büro oder im Auto sicher schon wegen der Obstipationsneigung nicht günstig. Gegen Baden und Schwimmen, auch im Freien, ist nichts einzuwenden.

3. *Die medikamentöse Behandlung.* Die Behandlung mit *Leberextrakten* findet gerade für die Frühstadien der Cirrhose ein erhöhtes Interesse. Schon vor Jahren hatten *Gilbert und Carnot* sowie *v. Bergmann* auf die unterstützende Wirkung von Leberextraktinjektionen bei Lebererkrankungen hingewiesen, speziell auch bei den mit *anämischen und hämolytischen Zuständen einhergehenden Cirrhosen* Besserungen beobachtet. Aber diese früheren Leberpräparate waren wenig konzentriert und in technischem Hitzeverfahren gefertigt. *Labby* u. Mitarb. arbeiteten nun 1947 eine Methode aus, den Extrakt aus roher Leber in konzentrierter Form herzustellen, geeignet für intravenöse Injektion. Mit solchen Leberextrakten, die zunächst täglich injiziert wurden, aber dann für lange Zeit zweimal wöchentlich fortgesetzt werden sollen, wurde von verschiedenen Autoren (*Labby* u. Mitarb., *Morrison*, *Del Greco* und *Montenero*) über gute Erfolge berichtet. *Ralli* u. Mitarb. berichteten an einem großen Material von Cirrhosekranken über Erfolge mit großen Dosen rohen konzentrierten Leberextraktes mit einer Behandlung, die sich über mehrere Jahre bis zu $3\frac{1}{2}$ Jahre erstreckte. Sie stellten fest, daß damit bessere Erfolge als mit dem Patekregime und Zugabe von reichlichen Vitaminen zu erreichen sind. Nach 5 Jahren waren noch 41% ihrer Kranken am Leben, also mehr als der Statistik. *Pateks* entsprach. Unterdessen hat sich auch bei uns in Deutschland die Leberextraktbehandlung durchgesetzt, und alle in dieser Richtung erschienenen Arbeiten (*Beckmann*, *Kneifel*, *Kalk* und *Widhult*, *Baumann* und *Känke*, *Müller-Hepburn*, *Noelle*, *Wasinski*) haben sich mehr oder weniger positiv zur Lebertherapie der Cirrhose geäußert. Die Erfahrungen an meiner Klinik an einem ausgesucht kritisch beobachteten Material hat *Noelle* in folgenden Punkten zusammengefaßt: 1. eine erstaunliche Besserung des Allgemeinzustandes mit Besserung der Leistungsfähigkeit, des Appetits und der Adynamie, besonders bei Alkoholikern, wodurch der Eindruck einer Entgiftungswirkung entsteht. 2. eine Rückbildung und in manchen Fällen sogar Beherrschung der Ascites und Odembildung unter Steigerung der Diurese. 3. eine Besserung des Bluterweißbildes und eine Stimulierung der Albuminsynthese. 4. eine Beeinflussung des Ikterus und der Bilirubinämie. 5. eine teilweise

beeinflussung des entzündlichen Prozesses in der Leber und eine teilweise Beeinflussung der Fettinfiltration in der Leber

trakte sind in Deutschland unter dem Namen Prohepar (Nordmark) und unter dem Namen Ripason (Robapharm) im Handel. Schuetzler hat daß das Leberhydrolysat Prohepar in großem Umfange Purine ins

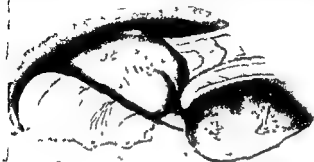


Abb 37



Abb 38

Abb 37 u. 38 Deutliche Veränderungen an der Leberoberfläche nach i.v. Injektion eines Leberextraktes (s. Text)

besondere Adenin und Hypoxanthin enthält und daß es durch adaptive Enzymbildung den Aufbau der purinsynthetisierenden Fermente fördert, also gleichzeitig Baustoff, Wirkstoff und Stimulans darstellt. Amerikanische Autoren (Dinton und Joy, Neuman, Grossman und Icy) nehmen auf Grund von Tierversuchen an, daß die Leberhydrolysate eine noch unbekannte spezifisch wirkende Substanz enthalten. Daß Prohepar eine ausgesprochene Wirkung auf die Kapillardurchblutung ausübt, geht aus unseren liproskopischen Beobachtungen bei vielen Cirrhosen hervor, in denen wir die Leberveränderungen im Anschluß an eine Proheparinjektion unter unseren Augen vor sich gehen sehen. So zeigt sich in Abb. 37 und 38 unter

Proheparwirkung eine Verstärkung der Hockerung, gleichzeitig eine deutliche Rotung der Hockerbildung durch Erweiterung der oberflächlichen Kapillaren und eine Verkleinerung beider Leberlappen, also offenbar durch vorübergehende Drosselung der Gesamtdurchblutung. Es kann verständlich erscheinen, daß durch die Anregung der Leberdurchblutung weitreichende Wirkungen auf den eigentlichen Entzündungsprozeß ausgeübt werden.

Wir geben die Leberhydrolysate in einschleichender Dosierung mit kleinen Mengen und rascher Steigerung in täglichen intravenösen Injektionen bis zur Volldosis von 10 ccm, verdünnt mit Kochsalzlosung, Traubenzucker oder Lävulose, im Verhältnis 1:1 bis 1:3. Wir geben also am ersten Tag 1 ccm zur Probe auf Verträglichkeit, steigern dann am nächsten Tag auf 2 ccm und dann täglich auf 4, 6, 8 ccm bis zur Volldosis von 10 ccm. Diese Volldosis wird mindestens 4 Wochen, gelegentlich auch 6 Wochen, lang täglich injiziert. Dann wird die nächsten 3—4 Wochen lang nur zweitägig gespritzt, von da ab monatelang 2mal wöchentlich 10 ccm i. v., erst nach Ablauf eines Jahres nur noch 1mal wöchentlich, wenn irgend möglich auf diese Weise mehrere Jahre lang. Wir haben ebenso wie die amerikanischen Autoren nur einen vollen Erfolg gesehen, wenn die Behandlung mit Leberhydrolysaten auch in der beschriebenen Dosierung so lange Zeit intensiv fortgesetzt wurde. Kalk und Wildhirt halten eine Beschränkung der Dosierung auf 5 ccm Leberhydrolysat täglich für richtig und warnen vor einer höheren Dosierung, da sie dabei Verfettungen sehen. Unsere ausgedehnten Erfahrungen haben dafür keinen Anhalt gegeben. Wir sahen im Gegenteil eben bei den höheren Dosierungen einen Rückgang der Fettinfiltration bei den Fällen, die vorher schon eine solche aufwiesen, wenn auch das Fett auf Leberbehandlung nicht ganz zum Verschwinden gebracht wurde, aber keinen Fall, bei dem im Lauf der Behandlung eine Fettinfiltration neu hinzugekommen wäre. Wir sind im Gegensatz zu Kalk und Wildhirt der Ansicht, daß gerade die strikte Durchführung mit den Dosen in einer Größenordnung von 10 ccm täglich und in entsprechend langen Zeiträumen ausschlaggebend für den Erfolg ist. Allerdings ist auch nicht notwendig, die tägliche Dosis über 10 ccm hinaus zu steigern, wie anfänglich empfohlen wurde, schon mit Rücksicht auf die dabei erforderliche Injektionstechnik, da solche Injektionen sich nicht mehr mit einer 20-ccm Spritze bewältigen lassen, sondern dann schon intravenöse Infusionen erfordern. Bei der langen Dauer der Behandlung ist es ja wichtig, daß der behandelnde Hausarzt draußen die Möglichkeit besitzt, technisch die Injektion regelmäßig und pünktlich auszuführen. Wenn wir auch die Einleitung der Leberhydrolysatbehandlung am besten klinisch durchführen werden, ist es eine unbedingte Notwendigkeit, daß diese Behandlung genau so intensiv vom Hausarzt weitergeführt wird, ohne bei der Länge der Zeit zu erlahmen. Wenn dies nicht gewährleistet ist, hat die Behandlung nur für kurze Zeit keinen Sinn und läßt keine Besserung erwarten. Sollten bei der Länge der Zeit Schwierigkeiten bei der intravenösen Applikation auftreten, so kann auch die unverdünnte Dosis von 10 ccm Leberhydrolysat intragluteal gespritzt werden. Aber da es sich um ungewöhnliche Mengen zur intramuskulären Injektion handelt, wird man dies nur gelegentlich anwenden können.

Eine Kontraindikation gegen die Anwendung von Leberhydrolysaten stellt das

Auftreten einer Allergie dar. Bei einigen allerdings seltenen Fällen kommt es schon von vornherein zu allergischen Erscheinungen einerlei ob Prohepar oder Ripason zur Anwendung kommt. Des wird sich schon bei der ersten Injektion mit kleinen Dosen zeigen, dann muß auf diese Art der Behandlung verzichtet werden. Bei größeren Dosen kommen manchmal Unverträglichkeitserscheinungen vor, die sich in vasomotorischen Erscheinungen, Auftreten von Wärmegefühl hauptsächlich am Kopf und zeitweise auch Schwindel äußern. Sie sind meist dadurch bedingt, daß die Injektion zu rasch erfolgte. Sie lassen sich vermeiden durch stärkere Verdünnung und ein möglichst langsames Injektionstempo. In einigen Fällen sahen wir das Auftreten einer echten Allergie mit Urticaria, Schüttelfrost und Erbrechen, so daß die Medikation unterbrochen werden mußte. Wie sich herausstellte, war diese Allergie durch Verunreinigungen hervorgerufen, die sich mit Wechsel auf eine andere Charge des Präparates nicht wiederholte. Jedoch haben wir es auch erlebt, daß solche eine allergische Reaktion erst Wochen nach Beginn der Behandlung auftrat und auch bei Umstellung auf ein anderes Präparat konstant blieb. Auch mit Ripason können solche allergische Späterscheinungen wie nach Prohepar vor. In solchen Fällen ist ein Absetzen der Behandlung mit Leberhydrolysat unumgänglich. Des waren jedoch nur seltene Vorkommnisse. Im allgemeinen war die Verträglichkeit dieser Präparate über lange Zeit gut.

Man kann nach unseren bisherigen Erfahrungen sagen, daß die Behandlung mit Leberhydrolysaten im Verein mit der modernen Diätbehandlung unsere wirksamste Therapie für die Frühstadien der Cirrhose darstellt. Wie schon im Abschnitt über die chronische Hepatitis ausgeführt wurde, sind die Leberhydrolysate gerade bei den Zuständen der chronischen Hepatitis mit Neigung zu Übergang in die Cirrhose unsere stärkste Waffe. Auch bei den Zuständen des Frühstadiums einer Cirrhose können wir die Erwartung zum Ausdruck bringen, daß es gelingen kann, damit einen stationären Zustand zu erreichen. Wenigstens lassen die biopsischen Befunde, die wir (Noelle) erheben konnten, erkennen, daß die entzündlichen Prozesse zum Rückgang neigen.

Die Tatsache, daß sich bei der Anwendung von Leberextrakten bzw. Hydrolysaten das Auftreten von allergischen Erscheinungen nicht völlig vermeiden läßt, im Verein mit der Beobachtung, daß die Zusammensetzung derartiger Präparate über längere Zeiträume hinweg nicht völlig konstant bleibt, läßt den Wunsch verstanden erscheinen, aus diesem Stoffgemisch den entscheidenden Faktor herauszuziehen und möglichst in reiner Form zur Anwendung zu bringen. Obwohl es eine offene Frage ist, ob es den sog. Leberparenchymfaktor überhaupt gibt, hat es nicht an Bemühungen gefehlt, einen derartigen Stoff zu finden. Ich glaube aber, daß er bisher noch nicht gefunden ist.

Wir haben an meiner Klinik (Beckmann, Brigel und Vert) in den letzten Jahren mit dem auf Anregung von Schüttler entwickelten Präparat Purmor (Henning) die neben Adenin, Xanthin und Hypoxanthin vor allem Orotsäure enthaltende Reihe von derartigen Patienten behandelt und dabei annähernd dieselben Wirkungen gesehen wie bei Anwendung der Gesamt-Leberhydrolysate, nämlich Besserung des Allgemeinzustandes, Steigerung der Diurese, Besserung des Bluteiweißes und histologisch in einem Teil der Fälle Rückbildung der entzündlichen Prozesse.

und der Fettinfiltration Wenn auch für eine abschließende Stellungnahme die Beobachtungszeit von 2 Jahren wohl noch zu kurz ist, so kann man in entsprechenden Fällen, z B wenn die Leberextrakte bzw -hydrolysate Unverträglichkeitserscheinungen hervorrufen, ohne weiteres zu diesem Präparat greifen

Ich habe schon früher die Gruppe der Stoffe, die unmittelbar auf die Leber einwirken, *hepatotrope* Stoffe genannt und kann nun diese Gruppe um die Stoffe der Leberhydrolysate erweitern Als weitere wirksame Stoffe in der Behandlung der Cirrhose kommen nun die sogenannten lipotropen Stoffe, insbesondere Methionin und Cholin, in Frage Beide Stoffe sind ja mit dem Beiwort lipotrop versehen also in ihrer ursprünglichen Aufgabe mit dem Fetttransport aus der Leber in Zusammenhang gebracht Da wir in vielen Frühstadien der Lebercirrhose eine pathologische Fettinfiltration sehen und ja die Fettleber von vielen Autoren als die zum Fortschreiten in die Cirrhose neigende ausgesprochene Frühform angesehen wird sind Methionin und Cholin in ihrer eigentlichen lipotropen Eigenschaft besonders angebracht Auch aus der amerikanischen Literatur (Franklin u Mitarb) ist es bekannt, daß der Fettgehalt der Leber nach Methionin und Cholin, aber auch nach Cystin schon nach 14 Tagen abnimmt und in 4 Wochen schon erheblich herabgesetzt oder verschwunden sein kann Allerdings konnten nicht alle Autoren (Kalk, Steigmann) dies bestätigen Steigmann glaubt, die Unterschiede in der verschiedenen Ätiologie der Lebercirrhosen zu sehen Allerdings führt auch die Abnahme der Fettinfiltration keineswegs zu einem Aufhalten des cirrhotischen Prozesses, wie ja auch die früher erwähnte Beobachtung von Albot, Hermann und Corteville erweitert

Aber auch abgesehen von dieser direkten lipotropen Wirkung von Methionin und Cholin ergibt die klinische Erfahrung, daß langdauernde Behandlung — und diese lange Dauer ist besonders beachtenswert — daneben noch eine sichere hepatotrope Wirkung ausübt, die für den beabsichtigten Erfolg in der Gesamtwirkung wesentlich ist Steigmann konnte dies in einer vergleichenden Statistik nachweisen 247 im Verlauf von 10 Jahren beobachtete Lebercirrhosen wurden in drei therapeutische Gruppen eingeteilt Die erste Gruppe von 81 Fällen war zwischen 1938 und 1940 in der früher üblichen Weise mit kohlenhydratreicher, aber eiweiß- und fettarmer Kost, gelegentlich zusätzlich mit Dextrose, intravenös behandelt worden Die zweite Gruppe von 119 Fällen wurde von 1941 ab auf kohlenhydratreiche (350—500 g), eiweißreiche (100—150 g) und fettarme (50—70 g) Diät gesetzt und erhielt als Zusatz reichliche Vitamindosen Bei einer dritten Gruppe von 47 Fällen wurden seit 1943 zu der Diät der zweiten Gruppe täglich lipotrope Substanzen zugegeben, teils Cystin und Cholin zusammen in Dosen von 3 g täglich teils allein täglich 3 g Cholin, oder allein 3—5 g Methionin Es fanden sich nach dieser Statistik in der ersten Gruppe 61,7%, in der zweiten Gruppe 47% und in der dritten Gruppe nur 34% Todesfälle, also eine sichere Überlegenheit der Therapie mit lipotropen Substanzen Auch unter Berücksichtigung der Spontanremissionen und der irreversiblen Stadien der Krankheit war unter dem Einfluß des Zusatzes lipotroper Substanzen die Quote der Erholung und Besserung höher und eindrucksvoller als bei den übrigen Gruppen In demselben Sinne äußern sich eine ganze Reihe angelsächsischer und auch skandinavischer Autoren Auch unsere eigenen Erfahrungen gehen in dieselbe Richtung

ch lasse immer wieder periodenweise entweder kombiniert oder auch intertierend allein Methionin und Cholin in Dosen von 2–3 g nehmen. Man kann die Tage, an denen kein Leberhydrolysat injiziert wird, mit der oralen Gabe von Methionin oder Cholin ausfüllen. Diese Substanzen zu injizieren ist in diesen frühen Stadien nicht nötig. Injektionen von Hepsan, das Methionin und Cholin halt, kommen nur dann in Betracht, wenn ein neuer entzündlicher Schub droht. Im übrigen ist auch der Hepsansirup zur Abwechslung empfehlenswert, den manche Patienten lieber nehmen, als Tabletten oder Kapseln zu schlucken. Mit Cystin haben wir keine genügende Erfahrung. Es scheint im gleichen Sinne wie Methionin zu wirken.

Eine Hormonbehandlung kommt im Frühstadium der Cirrhose nicht in Betracht, dabei noch keine Ausfallserscheinungen bestehen. Auch Cortison oder ACTH haben dabei keinen Sinn.

Die Vitaminbehandlung dagegen spielt in der amerikanischen Literatur eine hervorragende Rolle. Es wird nicht nur Wert darauf gelegt, daß die Vitamine der Gruppe vollständig sei, es in Injektionsform sei es in Tablettenform zugeführt werden, sondern auch alle anderen Vitamine, von dem Vitamin A bis zur Pantoensäure, am besten sogar in großen Dosen in Form sogenannter Polyvitamine. Die in der USA übliche Ernährungsweise, bei der die meisten Nahrungsmittel fabrikmäßig konserviert oder einer sonstigen denaturierten Form geliefert werden, mag es erleichtern, geboten zu werden, esichem lassen, solche Polyvitamine zuzugeben, um Hypovitaminosen zu vermeiden, aber selbst in Amerika haben sich Stimmen erhoben, die diesen „Vitaminrummel“ für überflüssig halten. Bei der in Europa üblichen Ernährungsweise, bei der doch zweifellos vorwiegend die natürlichen Lebensmittel, Obst und Gemüse, gereicht werden, kann man damit rechnen, daß ein Vitaminmangel besteht. Auch bei der oben beschriebenen Diät des Cirrhosen Kranken ist bei ihrer Vielseitigkeit nicht damit zu rechnen, daß ein nennenswertes Vitamindefizit in Frage kommt. Immerhin wird man die Vitaminfrage im Auge behalten und in solchen Fällen, in denen sich z. B. polyneuritische oder anämische Erscheinungen zeigen, mit den Vitaminen der B-Gruppe oder auch B₁₂ oder C unterstützend vorgehen. Bei den Frühstadien der Cirrhose wird sich ein Mangel an Vitamin K noch nicht bemerkbar machen.

Antibiotica sind vielfach zur Anwendung bei Lebercirrhosen empfohlen worden, hauptsächlich wenn Fieberperioden bestehen, die zum Teil enterotoxisch erklärt wurden, zum Teil aber auch auf direkt entzündliche Erscheinungen des Leberparenchyms bezogen werden können, also rezidivierend hepatitisch, auf dem Boden eines chronischen Virusinfektes entstanden. Von französischen Autoren wird immer wieder von Penicillin (Chabrol und Fallot) aber auch von Streptomycin Gebrauch gemacht. Bei posthepatitischen Cirrhosen wurde von amerikanischen Autoren (Rumball u. Mitarb.) eine langdauernde Aureomycinbehandlung empfohlen. Wir verwenden Antibiotica wie auch Sulfonamide nur bei dringender Notwendigkeit, wenn irgendwelche Sekundärinfektionen bestehen, die eine weitere Schädigung des restierenden Leberparenchyms befürchten lassen. Es kommt insbesondere in Betracht bei einer bestehenden Lues in Form einer Penicillinkur oder bei entzündlichen Erkrankungen der größeren wie der kleinen Gallenwege, die nicht bloß bei einer

schon zur bilaren Form neigenden Cirrhose, sondern auch bei anderen Cirrhoseformen sich als unliebsame Komplikation einstellen können. Welche Sulfonamide und Antibiotica wir dabei wählen werden, kommt ganz auf die Art des betreffenden Erregers an. Da es sich nur um eine kurzfristige Stoßbehandlung handeln kann, werden wir eine Schädigung des Parenchyms durch Sulfonamide nicht zu befürchten haben.

b) Die Therapie des Vollstadiums

1 *Diat* Wenn auch die Prinzipien der Diät der Cirrhose im Vollstadium dieselben sind wie im Frühstadium der Cirrhose, so ist ihre Gestaltung doch im ganzen ungleich schwieriger. Das liegt daran, daß meist der Appetit der Kranken schon mehr oder weniger darniederliegt und daß wir bei der nun erfolgten Störung des Portalkreislaufes mit der Bildung von Meteonsmus und Ascites und der dadurch bedingten Störung des Magendarmtrakts vielfach auf Schwierigkeiten stoßen, denen wir im Frühstadium noch nicht begegnen. Dazu kommt die Störung des Wasserhaushalts, die Kochsalzarmut, ja Kochsalzfreiheit der Kost erheischt, was natürlich die Appetitanregung erheblich erschwert. Es ist also nötig, daß die Diät mit intensiver kochtechnischer Finesse zubereitet wird. Dies ist aber bei der Diät der Cirrhosekranken leichter als bei manchen anderen Diäten, weil der Spielraum weit genug ist, um jeweils die nötige Abwechslung zu bieten. Jedoch muß die Kost leichter verdaulich gehalten werden, auch passierte Speisen und Breie sollen bevorzugt werden, und vor allem muß man, um Überladungen zu vermeiden, auf mehrere kleinere Mahlzeiten, sogar, wenn nötig, alle 2—3 Stunden übergehen. Natürlich muß auf die Geschmacksrichtung und die Eigenheiten des Kranken eingegangen und in manchen Fällen zu einer Art von Wunschkost geschritten werden, ohne daß dabei jedoch die Grundlagen der Diät vernachlässigt werden. Was bei der Diät des Frühstadiums nur gelegentlich beachtet werden mußte, hat jetzt Allgemeingeltung. Das Vermeiden jeglicher zur Blähungsneigung führender Speisen und daher auch eine strengere Auswahl des Fettes oder fetthaltiger Speisen und Wurstwaren, die man früher noch hingehen lassen konnte.

Über die Verhältnisse des Wasserhaushalts, des Na-Gehalts der Diät und die Zufuhr von Flüssigkeit wird weiter unten zusammenhängend bei der Behandlung des Ascites gesprochen werden.

2 Die *physikalische Therapie* des Vollstadiums unterscheidet sich nicht von der des Frühstadiums.

3 Die *medikamentöse Behandlung*. Auch beim Vollstadium der Lebercirrhose kommt die Behandlung mit Leberhydrolysaten noch wesentlich in Betracht. Obwohl die Aussichten, in diesem Stadium noch einen wirklichen Heilungserfolg zu erzielen, gering sind, ist doch die Wirkung auf den Allgemeinzustand mit Hebung des Appetits und Erzielung einer besseren Leistungsfähigkeit, auch in psychischer Beziehung, so evident, daß man sich diese Teilerfolge nicht entgehen lassen sollte. Auf dem Umwege über diese Symptombehandlung kann sich doch in manchen Fällen noch eine mehr oder weniger lang anhaltende Besserung erhoffen lassen. Diese Wirkung läßt sich auch in vielen Fällen bei entsprechend längerer Dauer in einem Anstieg des Gesamtblutweißes und in einem Ansteigen der Albumine bei

Abfallen der Globuline als Zeichen der günstigen therapeutischen Einwirkung nachweisen. Ebenso wie Wasinski sehen wir im Gegensatz zu Rausch und Lunenborg eine deutliche Stimulierung der Albuminsynthese als Ausdruck der verbesserten Leberfunktion. Was aber den Leberhydrolysaten in ganz besonderem Maße zu kommt ist die anregende Wirkung auf die Diurese. Schon bei Fällen die nur eine latente Wasserretention aufweisen aber noch keinen manifesten Ascites haben ist es auffällig wie sich die Diurese in wenigen Tagen hebt und zu einer überschießen

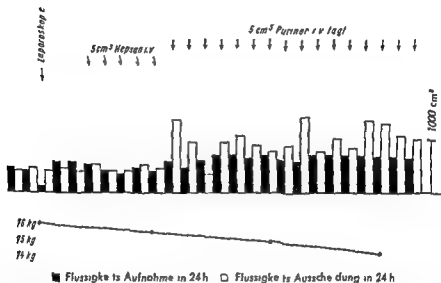


Abb 39 Diuretische Wirkung von Punnor bei einem Fall von Lebercirrhose. Unter Hepsan Flüssigkeitsbilanz ausgeglichen, sofort nach Injektion von Punnor überschüssige Flüssigkeitsausscheidung. Die Gewichtsabnahme kommt weniger deutlich zur Darstellung, da sich gleichzeitig eine entscheidende Besserung des völlig darniederliegenden Appetits einstellte.

den Ausscheidung führt. Hier kann schon vorweggenommen werden, daß auch bei manifestem Ascites, wenn auch nicht mit Regelmäßigkeit, so doch relativ häufig das völlige Verschwinden eines Ascites zu erzielen ist. Ein Beispiel für die gute diuretische Wirkung dieser Substanzen zeigt Abb 39.

Die Behandlung mit Methionin und Cholin oder auch nur einem von beiden Stoffen kann in derselben Form wie bei dem Frühstadium erfolgen. Sollten sich Schwierigkeiten mit der oralen Aufnahme ergeben, so können periodenweise intravenöse Injektionen vorgenommen werden. Man hat auch in diesem Stadium immer wieder den klinischen Eindruck, daß zum mindesten der Prozeß aufgehalten werden kann. Infusionen von Cholin kommen nur in Zeiten akuter Verschlimmerung in Betracht. Da diese unter Umständen mit den Erscheinungen der drohenden akuten

Dystrophie oder Atrophie der Leber einhergehen, kommt dann das ganze Rüstzeug der intensiven Lebertherapie in Betracht (s S 95)

Viel mehr als im Frühstadium kommt im Vollstadium die *symptomatische Therapie* des Magendarmkanals in Betracht. Da vielfach eher Anacidität oder Achylie vorherrscht, ist die Verordnung von Säure- und Fermentpräparaten meist unerlässlich. Acidolpepsin, Enzynorm und Pankreaspräparate wirken sich auf Verdauung. Luicym, Combizym, auch Kohlepräparate, wie Eukarbon, das nicht obstipierend wirkt, gegen den Meteorismus aus. Gelegentlich muß man durch ein hohes Darmrohr die Spannung der gasgefüllten Därme herabsetzen, obwohl dies nur vorübergehend wirkt. Gegen die häufig bestehende Obstipation kann mit salinischen und pflanzlichen Abführmitteln vorgegangen werden, während sich Drastica nicht empfehlen. Ob man salinische Abführwasser, wie Bitterwasser, Mergentheimer Wasser oder Nürtinger Hemmichsquelle, anwenden kann, hängt von der Stärke der Wasserhaushaltsstörung ab. Bei nennenswertem Ascites sind sie jedenfalls kontraindiziert. Da vielfach auch spastische Erscheinungen von allgemeinem Druckgefühl bis zu kolikartigen Schmerzen vorkommen, ist es zweckmäßig, solche Kranke auf kleinen Dosen von antispastischen Mitteln, am besten Atropin, zu halten.

Eine Crux ist vielfach der Schlaf des Cirrhotikers im Vollstadium. Von Barbitursäurepräparaten aller Art, auch den leichtesten, ist abzuraten, wenn es sich um eine Dauerbehandlung handelt. Für eine Nacht kann man zur Not einmal ein kräftiges Barbiturat genehmigen, wenn es sich darum handelt, dem Kranken einen erquickenden Schlaf zu geben und dadurch das psychische Niveau zu heben. Aber dies darf bei der toxischen Wirkung auf das erkrankte Lebergewebe und auch der erhöhten Kumulationsgefahr gegenüber dem Verhalten einer gesunden Leber nicht wiederholt werden. Aber es liegen ja so viele barbitursäurefreie Präparate, wie z B Perseidon, Valamin, Bromural, Noludar, Doroma usw., vor, daß die Auswahl nicht schwer ist. Vielfach kommt man auch mit harmlosen Sedativis, wie Brompräparaten oder Bellergal, zum Ziel.

Auch die *Hormonbehandlung* der ausgebildeten Cirrhose stellt nur eine symptomatische Therapie dar, insofern der eigentliche cirrhotische Prozeß dabei nicht beeinflusst wird. Sie kommt nur in Betracht, wenn deutliche Anzeichen von sexualinkretionschen Störungen infolge Ausfalls der Leberfunktion zur Inaktivierung der Sexualhormone aufgetreten sind, also Verlust der Körperbehaarung mit Umkehr der sekundären Geschlechtsmerkmale, Gynäkomastie, Hodenatrophie und Prostatahypertrophie. Rosenack u Mitarb sahen allerdings mit 3mal wöchentlichen Injektionen von 25–100 mg Testosteronpropionat zwar *essentielle Besserung* des Allgemeinzustandes, aber keine Änderung der hormonalen Gesamtlage und des klinischen Bildes. Auch Östroninjektionen wurden bei Gynäkomastie versucht und da durch ein Rückgang der Größe der Brust erreicht. Im ganzen sind also die Erfolge der Hormonbehandlung so bescheiden, daß man sich nur in besonders gelagerten Fällen dafür entscheiden wird.

Im Gegensatz zum Frühstadium kommt der Zufuhr von Vitaminen beim Vollstadium ein erhöhtes Interesse zu. Wenn gar die Nahrungsaufnahme zu wünschen übrigläßt und nicht genügend frische Nahrungsmittel zugeführt werden können, kommt eine erhöhte zusätzliche Vitaminzufuhr, am besten in Injektionsform, in

Betracht vor allem Vitamin C und die B Gruppe am besten Gemische von allen B Vitaminen Von Lactoflavin allein habe ich wie bei den akuten Hepatitiden auch bei den Lebercirrhosen nichts Entscheidendes gesehen Ich glaube auch, daß man sich auf ein einzelnes Vitamin nicht verlassen sollte Vitamin B₁₂ wirkt sich gelegentlich bei den anämischen Zuständen der Cirrhose gut aus Es ist in Leberextrakten aber nicht in Leberhydrolysaten enthalten Eine spezielle Bedeutung kommt dem Vitamin E zu da dieses bei den hamorrhagischen Zuständen der Cirrhose im Vollstadium eine Rolle spielt Nach Kuley soll sich durch eine 7—Stägige Stoßbehandlung mit Vitamin K Präparaten in Tagesdosen von 30 mg und jeweiligen Intervallen von 5—8 Tagen eine Verstärkung der Diurese und eine bessere Wirkung der Diuretica erreichen lassen also unabhängig von irgendwelchen Blutungserscheinungen oder dem Auftreten einer Purpura

Die Frage inwieweit eine Behandlung mit Cortison oder ACTH beim Vollstadium einer Cirrhose angebracht ist wird noch verschieden beantwortet Es liegen schon genügend Untersuchungen vor über die günstige Beeinflussung der Teilfunktionen der Leber Es kommt zwar zu Verschiebungen des Mineralhaushalts zu einer Besserung der Bluteiweißwerte und zu den verschiedensten Stoffwechselverschiebungen dagegen kommt es zu keiner Änderung des Verhaltens des Ascites und zu keiner wesentlichen Verbesserung der Leberfunktionen wenn auch sich zeitweise im histologischen Bild die Zeichen eines Rückgangs der entzündlichen Erscheinungen nachweisen lassen (Cochera und Darnis) Was aber vielfach verbluffend ist bleibt die Einwirkung auf den Allgemeinzustand Oft ist der Umschwung in dem psychischen Verhalten des Kranken überraschend die Stimmung nimmt im ganzen zu der Appetit was wesentlich ist steigert sich und der Kranke sieht besser durchblutet aus kurz man meint oft einen anderen Patienten vor sich zu haben Dazu sind gar nicht so hohe Tagesdosen nötig Wir haben solche Erfolge mit täglich 100 mg ja auch noch mit 50 mg gesehen Die Schwierigkeit der Therapie fängt erst an wenn Cortison abgesetzt wird Es dauert meist nur wenige Tage dann ist der alte Zustand wieder da Es besteht weiterhin bei der Cortisonbehandlung eine Gefahr die nicht übersehen werden kann da unter Cortison die Resistenz gegenüber Infektionen herabgesetzt ist und dadurch bei Komplikationen katastrophen auftreten können Man wird sich also sehr überlegen müssen ob man ein immerhin auch teures Heilmittel unter diesen Umständen anwenden soll Jedenfalls ist Cortison oder ACTH das ja gleichisung wirkt nicht am Platze solange man nicht alle sonstigen therapeutischen Hilfsmittel erschöpft hat Auf keinen Fall ist es indiziert bei einer unkomplizierten Cirrhose die noch guten Appetit hat und sich in einem guten Ernährungszustand befindet denn Cortison ist kein Heilmittel gegen die Cirrhose sondern höchstens ein Mittel zur symptomatischen Therapie zumal wenn man sich der Folgeerscheinungen bei einer Dauerbehandlung bewußt ist

Neuerdings steht nun auch Prednison zur Verfügung Hier sieht man ähnlich gute symptomatische Erfolge wie bei Cortison aber schon bei einer Tagesdosis von etwa 30 mg Man kann meist nach etwa 5—7 Tagen diese Dosisung über 20 auf 5—10 mg reduzieren Während man aber bei Cortison das Auftreten einer Wasserretention befürchten muß kommt es unter Prednison mindestens bei einzelnen

Fallen überraschend zu einer überschießenden Diurese mit Ausschwemmung von Ödemen, die auf einer Steigerung des Glomerulusfiltrats beruht, wie aus Beobachtungen an meiner Klinik hervorgeht (*Brugel und Mertz*)

Von dieser allgemeinen Therapie des Vollstadiums aller Arten der Cirrhose unterscheiden sich einzelne Verfahren bei folgenden Unterformen

Bei der *Hamochromatose*, bei der, wie erwähnt, die Störungen des Eisenstoffwechsels im Vordergrund stehen, wird mehr und mehr die Behandlung mit gehäuftem Aderlassen empfohlen, um den Gesamteisengehalt des Körpers zu entlasten und speziell die Eisenüberladung der Leber zu verringern. Nach den Angaben amerikanischer Autoren (*Davis und Arrowsmith u. a.*) wurden in solchen Fällen zunächst täglich, dann in Abständen von 4–8 Tagen, später ungefähr alle 3 Wochen, Aderlässe von 500 ccm gemacht und das Plasma nach Abtrennung der Erythrocyten wieder reinfundiert, so daß die Erythrocyten auf 3 bis 3,5 Millionen, das Hämoglobin auf 10–11 g% absanken. Im Jahr wurden auf diese Weise 25 bis 45 Liter Blut durch Aderlässe abgelassen. In 1–2-jähriger Behandlung gelang es auf diese Weise, außer einer subjektiven Besserung Rückgang der Lebervergrößerung, Besserung der Leberfunktionen und des Kohlenhydrathaushalts zu erzielen und bei wiederholter biopsischer Kontrolle, die zum Teil auch mit Isotopenmethode kontrolliert wurde, eine erstaunliche Abnahme der Eisenkonzentration in der Leber zu erzielen. Natürlich wurde die übrige Behandlung der Cirrhose mit Diät und Vitaminen fortgesetzt.

Bei der *Wilson'schen Krankheit*, bei der sich eine Störung des Kupferhaushaltes findet, wurde eine intermittierende 6tägige Behandlung mit täglich 300 mg BAL empfohlen zur Mobilisierung der Kupferausscheidung (*Wandelbroet u. Mitarb., Denny Brown und Porter, Hornbostel*). Danach wurde eine auffällende Besserung gesehen. Wie sich die Behandlung auf längere Sicht auswirkt, und ob damit eine Verlängerung der Lebenszeit zu erzielen ist, ist noch nicht bekannt.

Bei der ausgebildeten *biliären Cirrhose* ist es höchste Zeit, eine langlebige Stauung oder chronische Entzündungsvorgänge, zumal wenn sie mit Steinbildung verbunden sind, der operativen Therapie zuzuführen, da sonst die Gefahr eines unwiderruflichen Weiterschreitens besteht und der Zeitpunkt erreicht wird, an dem eine Operation sinnlos wird.

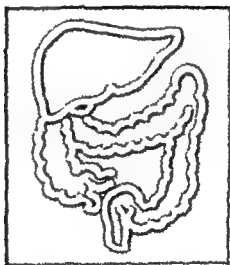
Eine gesonderte Besprechung verdienen die therapeutischen Maßnahmen, die auf die Beeinflussung der Störungen des Portalkreislaufs gerichtet sind, also der Ascitesbehandlung, und auch die chirurgischen Maßnahmen, um der Blutungsgefahr bei der portalen Hypertension zu begegnen.

c) Die Behandlung des Ascites

Es wurde schon im allgemeinen Teil ausgeführt, daß die Ascitesbildung einen komplexen Vorgang darstellt. Er ist nicht allein durch die mechanischen Faktoren der Erhöhung des Portalkreislaufs bedingt, vielmehr spielen Hypalbuminämie, mangelnde Fähigkeit zur NaCl Ausscheidung, Einwirkung des antidiuretischen Hormons, vermehrte Produktion der Lymphe und Änderungen des kolloidosmotischen Drucks als Faktoren starker Auswirkung in unterschiedlichen Variationen eine wech-

International Forum

Prevention and Treatment of Hepatic Coma



C. JIMENEZ DIAZ, M.D.

Professor of Medicine
Director of
The Institute of Clinical
and Medical Investigation
Madrid, Spain

INTERNATIONAL FORUM

iven by gastric intubation. Additional liquid and caloric requirements can be met by slow intravenous administration of 1 to 2 liters of 20 to 30 per cent dextrose solution a day. As indicated earlier, administration of amino acids is contraindicated.

The need for adequate nursing care increases as coma deepens. Particular attention should be paid to the patient's physical cleanliness, and the cleanliness of clothing and bed linen. In the precoma phase, retention of faeces (and accompanying toxins) should be avoided by use of purgatives. Subsequently, enemas can be employed. Any tendency to bladder retention should be countered by permanent placement of a catheter.

Respiration should be watched carefully. Bronchial secretions may impede ventilation, necessitating aspiration. Periods of apnea may require administration of respiratory stimulants. Oxygen administration is sometimes very helpful. Whenever possible, detentions of oxygen and carbon dioxide content of arterial blood should be made, and when this is not practicable the alkaline reserve should be measured. Significant decreases of alkaline reserve, indicating metabolic acidosis, may be countered by intermittent administration of oxygen and infusion of lactate. Low serum bicarbonate, in absence of anoxia, may be corrected by inhalations of 5 per cent carbon dioxide in oxygen, together with parenteral administration of bicarbonate or lactate solutions.

Electrolyte imbalances should be corrected by parenteral supplementation. In hyponatremia, saline, as well as dextrose, should be given. Low serum potassium should be corrected by oral or parenteral administration of potassium. Hyperkalemia, on the other hand, suggests the need to increase the supply of glucose. Thiamine should be given with abundant parenteral administration of sugar.

When coma is induced by haemorrhage and haemorrhagic therapy should be instituted accompanied by careful observation of blood pressure, haemoglobin, and haematocrit. Slow infusion of whole blood, preferably fresh, may preclude the development of frank coma. When the systolic pressure falls below 120 mm. Hg, noradrenaline or a related agent should be given. In persistent haemorrhage, use of balloon tamponade and eventually ligation of the varices, may be required. Ligation of the portal-caval anastomosis, or even portacaval anastomosis,

may be mandatory in patients with a tendency to repeated haemorrhage. Vitamin K should be given when haemorrhage occurs, but it will be expected from it in true hepatic insufficiency.

Nonabsorbable antibacterial agents, given by mouth, inhibit the intestinal flora, thus diminishing formation of ammonia and other toxins. The usefulness of nonabsorbable antibiotics has been firmly established by other clinical investigators. For several years, however, we have used intravenous penicillin of a broad spectrum antibiotic in these circumstances. Doubtless, this treatment is less effective in controlling the intestinal flora but systemic infection is also an important factor in the production of coma. For this reason, and because respiratory infection is a common complication in hepatic coma, broad spectrum antibiotic therapy appears to meet several needs simultaneously.

Several other methods to diminish ammonia formation have been proposed, including the use of glutamate or of the amino acids ornithine and arginine. Except for possible transient effects, the usefulness of glutamate is unconfirmed. We have never been convinced that reduction of ammonia was attributable to amino acids, or to an arginine glutamate combination, when we have employed these modalities. Use of amino-oxidase inhibitors appears to worsen the situation, and use of ACTH has shown no real success, and may possibly aggravate the patient's condition.

Pregnancy

What can we expect from the application of the measures reviewed here? The earlier treatment is begun, the better the result. When treatment is instituted at the inception of precomatous signs and the nature of the underlying disease is taken into account in therapy, reversal of the process is frequently achieved. In established hepatic coma, treatment is unavailing in the majority of cases. The survival rate is about 20 per cent. After 24 hours of coma in the cirrhotic patient, the outcome is almost consistently fatal and treatment completely useless. It is imperative, therefore, that prophylaxis be instituted promptly when circumstances favour development of coma, with particular attention to common causative factors.

haemorrhage, a

sind wirksame Rolle (Brugel). Dabei darf nach den meisten Ergebnissen der Isotopenforschung nicht damit gerechnet werden, daß die bei Ascites im Bauchraum vorhandene Flüssigkeitsmenge außerhalb des allgemeinen Wasserwechsels steht und unabhängig von dem bleibt, was im übrigen Körper vor sich geht; sondern man muß sich vorstellen, daß ein unaufhörliches Hin und Her herrscht, wobei sogar innerhalb des Verlaufs einer Stunde beträchtliche Austauschvorgänge stattfinden (Hacens u. Mitarb.).

Wenn wir von diesem Gesichtspunkt aus unsere Maßnahmen zur Beseitigung oder auch nur zur Verkleinerung eines Ascites ansehen, so kann meist von vorn herein nicht entschieden werden, welche der komplexen Vorgänge bei dem betreffenden Fall im Vordergrund stehen und welches Vorgehen das einzig richtige ist. Wir können also kurz gesagt keine eigentliche gezielte Therapie beginnen, sondern sind darauf angewiesen, hintereinander die eine oder andere Maßnahme einzusetzen, um uns praktisch klinisch von ihrem Wert bei dem gerade vorliegenden Fall zu überzeugen.

Eines steht fest: Das früher bevorzugte Vorgehen mit möglichst abundanten Ascitespunktionen kann nicht mehr das Verfahren der Wahl sein. Wenn man bedenkt, daß man mit einer einzigen Ascitespunktion von 5 Litern überschlagsmäßig etwa 100 g Albumin dem Körper entzieht, was bei einer eiweißreichen Ascitesflüssigkeit nichts Außergewöhnliches darstellt, so steigen die Zahlen des Eiweißverlustes bei gehäuften Punktionen mit vielfach höheren Quantitäten so hoch, daß sie bei dem ohnehin schon herabgeminderten Eiweißbestand des Cirrhotikers mit Ascites sich nicht ohne Folgen bemerkbar machen werden, auch wenn in der Kost noch annähernd genügend Eiweißmengen zugeführt werden. Es kann nur gelegentlich eine solche Entlastung durch Punktion in Frage kommen, wenn ganz bestimmte Indikationen vorliegen, wenn z. B. durch den zunehmenden mechanischen Druck im Bauchraum die Atmung über Gebühr beeinträchtigt wird, der Kreislauf belastet wird und der Appetit des Kranken durch die mechanische Beeinträchtigung des Lumens Not leidet. Wir müssen also darauf bedacht sein, die Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren zu steigern und den Wasserhaushalt dadurch auf seine natürlichen Ausscheidungswege zu beschränken.

Wie bei allen mit Ergüssen und Ödemen einhergehenden Krankheitszuständen spielt der Kochsalzgehalt der Diät die entscheidende Rolle, wobei dem Gehalt an Natrium nicht an Chlor die ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Praktisch ist jedoch die Sachlage so, daß die Herstellung einer natriumarmen Kost kochtechnisch gleichbedeutend ist mit einer kochsalzarmen Kost. Ebenso wie es nicht gelingt, eine absolut kochsalzfreie Kost herzustellen, gelingt es auch nicht, mit einer absolut natriumfreien Kost. Wir müssen uns also darauf beschränken, den Natriumgehalt auf Werte unter 1 g pro Tag herunterzudrücken. Der Gehalt an anderen Kationen als Natrium, also z. B. Kalium oder Kalzium, ist irrelevant, kann sogar die Flüssigkeitsabscheidung anregen, ebenso die der übrigen Anionen. Es wäre mühevoll und mußig, nun die ganzen Bestandteile der Diät daraufhin zu differenzieren, denn in der Praxis und für die Diätetik kommt wie gesagt nur wie bisher der effektive Gehalt an Kochsalz zur Berechnung. Erfahrungsgemäß wird aber die sogenannte kochsalzfreie Kost auch von Diätköchen in der Klinik oft noch zu ungenau ge-

nommen Wenn man einen Erfolg bei Ascites erzielen will, muß in dieser Richtung äußerst sorgfältig gekocht werden Es ist immer notwendig, von Zeit zu Zeit Stichproben zu entnehmen und die Kochsalzausscheidung im Urin zu prüfen

Wenn man wirklich die Diät nach diesen Prinzipien streng natriumarm gestaltet, kann es auf diese Weise allein gelingen, die Diurese überschüssig zu gestalten und, wenn auch in langen Zeiträumen, den Ascites zu verringern oder gar vollständig zum Verschwinden zu bringen (Eisenmenger u Mitarb u a) Die Erreichung dieses Zieles bringt aber mancherlei Schwierigkeiten mit sich Nicht zuletzt wird bekanntlich der Appetit auch bei durchaus willigen Patienten auf eine harte Probe gestellt Wenn man auch, bei wirklich streng natriumarmer Kost, dem Durstgefühl der Patienten nachgeben kann und keine strenge Begrenzung auf Mengen von 1 Liter oder nur wenig darüber durchföhren muß, so läßt natürlich die Lust zum Essen dieser kochsalzarm zubereiteten Speisen nach, auch wenn man sich bemüht, durch allerlei kochsalzfreie Gewürze oder Zutaten zur Geschmackverbesserung beizutragen Im Privathaushalt muß die Einhaltung einer solchen strengen Kost immer auf Schwierigkeiten stoßen, wenn nicht eine eigene Diatköchin dafür zur Verfügung steht oder eine intelligente Hausfrau selbst die Speisen zubereitet Es wird also die Innehaltung einer solchen Diät immer mehr oder weniger Aufgabe einer Klinik bleiben müssen Denn es ist verständlich, daß auch kleinste Überschreitungen dieser auf Wochen durchzuföhrenden Diät unweigerlich zu Mißerfolgen föhren müssen

In dieser Beziehung ist es ein nicht zu verkennender Vorteil, daß uns mit den neuen Austauschpräparaten, wie wir es in Deutschland im Natrantit, Natrantit L und Masoten zur Verfügung haben, Hilfsmittel an die Hand gegeben sind, welche gestatten, die Natriumausscheidung um ein Vielfaches zu erhöhen Das Prinzip dieser Austauscher besteht bekanntlich darin daß durch Bindung von Natrium an das oral gegebene Präparat im Magendarmkanal nicht nur die Resorption des Natriums aus der Nahrung verhindert, sondern auch Natrium aus den Verdauungsssekreten entzogen und mit dem Stuhl zur Ausscheidung gebracht wird (Herken) Wie Wolf feststellte, ist das Natrantit mit Kalium vorbeladen, so daß nicht zu befürchten ist, daß damit ein Kaliummangel erzeugt wird Immerhin ist es bei klinischer Einstellung empfehlenswert eingangs den Kaliumspiegel und die Alkaliereserve des Blutes eine Zeitlang unter Kontrolle zu halten Man gibt anfanglich zu der natriumarmen Diät täglich 60 g Natrantit L auf die Mahlzeiten verteilt, am besten wegen des sandigen Geschmacks des Präparates in Oblaten eingehüllt, später kann man die Tagesration auf 40 oder 20 g vermindern Man kann dabei, was eine Wohltat für den Patienten bedeutet, die Flüssigkeitszufuhr ad libitum steigern Anfangs wurden Bedenken laut, die Austauscherbehandlung, die sich bei andern, zu Ödemen föhrenden Krankheiten, z B kardialen Ödemen sehr bewährt hatte, auch bei den Lebercirrhosen anzuwenden, weil vielfach die Ammoniakausscheidung gestört ist und gewisse Austauscher mit Ammoniak beladen waren Es hat sich aber gezeigt daß das für manche amerikanischen Austauscher zutrifft, aber nicht bei dem deutschen Natrantit L Jedenfalls ist es aber notwendig, für regelmäßigen Stuhlgang zu sorgen und notfalls auch Lohföhrmittel zuzugeben, da ja die erforderliche Ausscheidung d

folgt Die Austauschtherapie stellt nun

zweifelloß eine Bereicherung unserer Behandlungsverfahren bei Ascites dar und hat sich uns wie anderen Autoren (Wolf Fiebig u a.) bei vielen Fällen schon in allererster Anwendung kombiniert mit der natriumarmen Kost bewährt. Es kommt schon nach einigen Tagen zu einer mehr oder weniger stark überschüssenden Diurese, der Umfang des Leibes läßt nach und der Ascites kann dabei zum Verschwinden gebracht werden. Die Behandlung kann über Monate hinweg durchgeführt werden. Sie ist schon über 11 Monate ohne Schaden fortgesetzt worden. Sie kann auch zu Hause fortgesetzt werden, wenn die Anfangseinstellung klinisch erfolgte. Es empfiehlt sich dabei das Serumkallium in regelmäßigen Abständen von 3—4 Wochen zu kontrollieren und zur Sicherheit an einem Tag der Woche mit dem Medikament zu pausieren und dafür ein kaliumreiches Präparat wie Diathen zu geben. Allerdings muß einschränkend hinzugefügt werden, daß nicht wenige Patienten das Präparat aus geschmacklichen Gründen verweigern oder wegen Übelkeitsercheinungen nach einiger Zeit auf Absetzen des Natriantits drängen. Man kann dann nach einer gewissen Pause wieder mit der Austauschertherapie einsetzen, zumal nach Absetzen sich bald wieder Retentionsercheinungen einzustellen pflegen.

Die Ausscheidung des retinierten Wassers kann sowohl bei der natriumarmen Kost allein als auch bei der Kationenaustauschertherapie verstärkt werden durch die Anwendung der Quecksilberdiuretika. Von allen bekannten Quecksilberdiuretika bewahrt sich am besten das quecksilberarme und ohne irgendwelche Nachwirkungen anwendbare Rediralt in Dosen von 1—2 ccm möglichst intravenös und vielfach unterstützt nach vorheriger Stärker Ansäuerung mit Ammonchlorid. Man kann im Bedarfsfall bis zweimal wöchentlich anwenden, meist ist aber auch eine weit sparsamere Anwendung etwa alle 2—3 Wochen ausreichend. Der Vorteil einer solchen diuretischen Unterstützung ist der, daß damit unnötige Eiweißverluste erspart werden. Andere diuretische Maßnahmen wie die Diuretika der Purinreihe, Kaliumsalze wie Diathen oder Harnstoffgaben sind viel weniger wirksam und erübrigen sich infolgedessen. Mit der konsequenten Anwendung einer strengen Diät und Quecksilberdiuretika sind von verschiedenen Autoren (Atkinson u Mitarb.) bei entsprechend langer Durchführung überraschende Erfolge erzielt worden. Auch gemeinsam mit der Austauschertherapie, die dadurch keineswegs gestört wird, ist der Erfolg bis zur Ascitesfreiheit erzielt worden.

Unter dem Eindruck der Feststellung, daß das Verhalten des Bluteiweißspiegels für das Auftreten eines Ascites von ausschlaggebender Bedeutung sei, ja sogar daß er einen kritischen Spiegel des Albumingehalts im Blutserum gabe, unterhalb dessen die Ascites und Ödembildung einsetze und den zu erhöhen die vornehmlichste Aufgabe der Therapie des Ascites sei (Post und Patek) wurden von amerikanischen Autoren intravenöse Injektionen von salzarmen Albuminkonzentratem empfohlen und damit über auffallende Besserungen berichtet (Thorn u Mitarb. u a.). Seit einigen Jahren stehen auch uns solche Serumalbumine zur Verfügung und wir hatten in einer Reihe von Fällen Gelegenheit sie anzuwenden. Dabei zeigt sich, daß bei intravenösen Infusionen mit 50—100 g Albumin über mehrere Wochen hinweg in manchen Fällen im Verein mit anderen Maßnahmen befriedigende Resultate zu erzielen sind. Sie stehen jedoch meist in keinem Verhältnis zu den hohen Kosten des Albumins. Nur selten war ein wirklich überzeugender

Anstieg des Albumins und auch des Gesamteiweißgehaltes festzustellen, was mit der Feststellung von *Hartmann* übereinstimmt, daß das zugeführte Albumin meist schon nach 24 Stunden die Blutbahn verlassen hat. Die Wirkung auf die Diurese war nur bescheiden, und eine eindeutige Wirkung auf das Verhalten des Ascites war in der Regel nicht zu erkennen. Auch amerikanische Autoren konnten vielfach die Erfolge der Albuminbehandlung nicht bestätigen, sondern sahen sogar mitunter unangenehme Nebenerscheinungen (*Watson und Greenberg u a*)

Von französischen Autoren (*Chabrol u Mitarb*) wurde als Ersatz der Albumininjektionen, ebenfalls im Hinblick auf die Eiweißveränderung im Blut, die Reinfusion der Ascitesflüssigkeit als Methode angegeben. Allerdings kommen zu dieser Reinfusion nur eiweißreiche Formen von Ascites mit einem Albumingehalt über 1,0 g% in Betracht, da ja das Prinzip sein soll, daß das sonst dem Körper durch Punktion verlorengehende Albumin wieder dem Körper zugeführt wird. *Emmendi* hat in Deutschland damit über befriedigende Resultate, ebenso wie die französischen Autoren berichtet. Aber die Methode ist, abgesehen von dabei beobachteten Zwischenfällen, schwierig, so daß bei dem Vorhandensein geeigneter Albumine auf diese Technik verzichtet werden kann, zumal ja auch die Albumintherapie, wie ausgeführt, sich nicht so bewahrt hat, wie anfänglich angenommen wurde.

Alle Maßnahmen, die wir zur Behandlung des Ascites bei der Lebercirrhose anwenden, können nur temporär bleiben, wenn es nicht oder nicht mehr gelingt, die Funktion der Leber so zu bessern, daß sie von sich aus der Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum Herr wird. Dies wird aber nur gelingen, wenn der cirrhotische Prozeß noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß durch ausreichende Regeneratbildung so viel neues Parenchym gebildet wird, daß die Faktoren, die zur Ascitesbildung geführt haben, sich wieder zurückbilden können. Dies führt notgedrungen zu einer gewissen Skepsis, wir können bei einigermaßen fortgeschrittenen Fällen nur eine gewisse Besserung mit Verlängerung der Lebensdauer erwarten und nur bei ganz beginnenden Veränderungen einen Rückgang des Ascites über eine längere Zeitspanne der Remission erhoffen, denn nach allem, was wir aus der Erfahrung wissen, wird es nur selten gelingen, einen wirklichen Stillstand zu erreichen. Bei solchen Fällen werden wir auch die schon erwähnte günstige Wirkung von Leberhydrolysaten und dabei zugleich mit der Besserung des Leberparenchyms diejenige auf die Diurese und die Verringerung des Ascites sehen können. Und auch bei diesen Fällen nur wird sich die behauptete günstige Wirkung der Stoßbehandlung mit Vitamin K zeigen können.

Operative Maßnahmen zur Verhütung oder Verringerung des Ascites sind verschiedentlich angegeben worden. Die früher viel angewandte Omentofixation nach *Talma*, bei der durch operative Verbindung des Netzes mit der vorderen Bauchwand eine Begünstigung des hepatofugalen Kollateralkreislaufs geschaffen werden soll, hat sich nicht bewahrt und wird als veraltet nicht mehr angewandt. Wenn man bedenkt, daß man bei der Laparoskopie so viele Netzhadhasionen nach der Bauchwand findet, die spontan entstanden sind und vielfach große, überfüllte Gefäße enthalten, aber niemals einen Vorteil solcher Adhasionen entdecken kann, so kann der negative Erfolg einer Omentofixation nicht wundernehmen. Zur Ascites

ableitung sind weiterhin Methoden angegeben worden, wie die Verpflanzung der Vena saphena magna ins Peritoneum, Dauerdrainage des Ascites in das subcutane Gewebe mittels Glasdrains, Gummilassen gehärteten Halbsartenen, neuerdings auch von amerikanischen Autoren (*Crosby und Cooney Lord*) durch einen in eine subcutane Tasche versenkten Glasknopf. Alle diese operativen Maßnahmen bei Ascites haben sich aber nicht so bewährt, daß sie allgemeine Anwendung finden konnten (*Weldi*).

d) Chirurgische Maßnahmen bei Blutungsgefahr infolge portaler Hypertension

Die interne Behandlung bei Blutungen aus Ösophagusvarizen, Hamorrhoiden oder Blutungen aus dem Magendarmkanal bleibt beschränkt auf die allgemeinen Maßnahmen der Blutstillung mit Stypticis bei völliger Ruhigstellung und großen Transfusionen usw. Dadurch lassen sich aber selbst weniger massive Blutungen, wie sie oft überraschend eintreten und rasch zum Tode führen, nicht genügend beherrschen. In allen diesen Fällen besteht die immanente Gefahr des Rezidivs. Wenn ■ auch diesmal noch gut ging, kann die nächste Blutung den Tod bringen. Man muß sich in allen solchen Fällen überlegen, wie man dieser drohenden Gefahr für die Zukunft vorbeugen kann. Dies kann nur auf operativem Wege erfolgen, in dieser Richtung sind in den letzten Jahren verschiedene Wege beschritten und Methoden entwickelt worden, die allerdings an die chirurgische Technik die höchsten Anforderungen stellen und nur von einzelnen erfahrenen chirurgischen Spezialisten erfolgreich durchgeführt werden konnten.

Bei Fällen, in denen einwandfrei die Blutung nur aus Ösophagusvarizen erfolgt ist, ist die operative Unterbindung der Ösophagusvarizen oder die Thrombosierung der erweiterten Venen durch Injektion thrombosierender Substanzen in die Venen mittels Ösophagoskopie vorgenommen worden (*Moersch, Som und Garlock u. a.*). Man muß sich allerdings vergewissern, daß wirklich Ösophagusvarizen vorliegen (*Rark u. Mitarb.*) und daß die Blutungen aus dem Ösophagus nicht auch durch höher oben gelegene Anomalien z. B. eines abnormen Verlaufs der Vena crenocæa hervorgerufen sind und nichts mit der Leber oder einer portalen Hypertension zu tun haben. Zur Stillung einer akuten Blutung ist eine mit zwei Ballons ausgerüstete Magensonde angegeben worden (*Sengstaken*). Dabei liegt der erste Ballon im Magen als unterer Abschluß, während der zweite, größere Ballon im Ösophagus liegt und durch Aufblasen eine Kompression der blutenden Gefäße mit Stillstand der Blutung bewerkstelligen soll (*Patton und Johnston, Reynolds u. Mitarb. u. a.*). Es kann sich dabei nur um eine vorübergehende Maßnahme handeln, doch hatte ich in mehreren Fällen Gelegenheit mich von der lebensrettenden Anwendung der Sengstaken-Sonde zu überzeugen.

Bei den operativen lokalen Maßnahmen an den Ösophagusvarizen handelt es sich nur um die Beseitigung eines Symptoms, aber nicht um eine entscheidende Regulierung der Kreislaufveränderungen im Portalkreislauf und die Beseitigung der portalen Hypertension. Dieser Aufgabe soll die Anlage eines portokavalen oder splenorenalen Shunts dienen, deren Methoden neuerdings von amerikanischen und

Anstieg des Albumins und auch des Gesamteweißgehaltes festzustellen. Die Feststellung von Hartmann übereinstimmt, daß das zugeführte schon nach 24 Stunden die Blutbahn verlassen hat. Die Wirkung war nur bescheiden, und eine eindeutige Wirkung auf das Verhalten war in der Regel nicht zu erkennen. Auch amerikanische Autoren bestätigen die Erfolge der Albuminbehandlung nicht bestatigen, sondern sehen unangenehme Nebenerscheinungen (Watson und Greenberg u. a.).

Von französischen Autoren (Chabrol u. Mitarb.) wurde als Ersatz für Injektionen, ebenfalls im Hinblick auf die Eiweißveränderung, die *Infusion der Ascitesflüssigkeit* als Methode angegeben. Allerdings Reinfusion nur eiweißreiche Formen von Ascites mit einem Eiweißgehalt von 10 g% in Betracht, da ja das Prinzip sein soll, daß das so punktion verlorene Albumin wieder dem Körper zugeführt wird. In Deutschland damit über befriedigende Resultate berichtet. Auch französische Autoren berichten. Aber die Methode ist, abgesehen von Zwischenfällen, schwierig, so daß bei dem Eiweißverlust Albumine auf diese Technik verzichtet werden kann, zumal die Ascites-therapie, wie ausgeführt, sich nicht so bewährt hat, wie man dachte.

Alle Maßnahmen, die wir zur Behandlung des Ascites anwenden, können nur temporär bleiben, wenn es nicht gelingt, die Funktion der Leber so zu bessern, daß sie von sich aus die Flüssigkeit im Bauchraum Herr wird. Dies wird aber nur gelingen, wenn der Prozeß noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß die Leber so viel neues Parenchym gebildet wird, daß die alte Leberbildung geföhrt haben sich wieder zurückbilden können. In solchen Fällen zu einer gewissen Skepsis, wir können bei einigen nur eine gewisse Besserung mit Verlängerung der Lebensdauer bei ganz beginnenden Veränderungen einen Rückgang der Zeitspanne der Remission erhoffen. Wenn nach all dem, was wir wissen, wird es nur selten gelingen, einen wirklichen Heilerfolg in solchen Fällen zu erzielen. Wir werden auch die schon erwähnten Diuretika, die hydrolysierten und dabei zugleich mit der Besserung der Leberfunktion auf die Diurese und die Verringerung des Ascites wirken, in diesen Fällen nur verwenden, wenn sich die behaupteten günstigen Wirkungen mit Vitamin K zeigen können.

Operative Maßnahmen zur Verhütung oder Verhinderung sind verschiedentlich angegeben worden. Die früher viel angewandte *Talma* bei der durch operative Verbindung des Nabels mit der Bauchwand eine Begünstigung des hepatofugalen Kollateralkreislaufs soll hat sich nicht bewährt und wird als veraltet nicht mehr empfohlen. Man bedenkt, daß man bei der Laparoskopie so viele Gefäße enthalten aber niemals einen Vorteil solcher Adhäsionen, so kann der negative Erfolg einer Omentofixation nicht wundern.

e) Die Therapie des Endstadiums

Im Endstadium einer Cirrhose ist die Prognose so ungünstig, daß man nicht erwarten kann, mit den im vorhergehenden angegebenen therapeutischen Maßnahmen eine entscheidende Wendung herbeizuführen. Es kann sich im wesentlichen nur um eine symptomatische Therapie handeln, bei der es darauf ankommt, die subjektiven Beschwerden des Kranken soweit wie möglich zu lindern.

Mit der Einhaltung der Diät wird man nicht mehr so streng vorgehen können, vielmehr sich damit begnügen müssen, wenn der Kranke einigermaßen Nahrung zu sich nimmt. Man wird also mehr auf eine Form von Wunschkost übergehen, wobei man trotzdem die Zustandsgenprinzipien einigermaßen wahren kann. Vielfach ist eine konzentrierte, flüssige oder halbflüssige Ernährung mit dem Hauptgewicht auf Kohlenhydrate, Milch und Milchprodukte erforderlich. Künstliche Aminosäurepräparate haben wenig Sinn und werden zudem meist von dem Patienten des widerlichen Geschmacks wegen abgelehnt. Ebenso wird man auch auf Austauscherpräparate verzichten müssen. Auch die Flüssigkeitszufuhr läßt sich nicht mehr so intensiv beschränken. Eine Entlastung des Ascites wird man mehr und mehr durch Quecksilberdiuretika zu erreichen versuchen. Auch wenn diese versagen, was nicht selten gerade im Endstadium der Fall ist, kann in diesem Falle nur die mechanische Entlastung durch eine ergiebige Punktion Erleichterung bringen. Nach einer solchen setzt vielfach ein besserer Appetit für einige Tage ein. Der Eiweißverlust muß dagegen in Kauf genommen werden. Allerdings sollen diese Punktionen nicht zu häufig erfolgen.

Eine Behandlung mit Leberhydrolysaten läßt in diesem Stadium keinen Erfolg mehr erhoffen. Man unterläßt sie lieber, es sei denn, daß man gezwungen ist, die Behandlung aus psychischen Gründen fortzusetzen, um dem Kranken nicht das Gefühl der Hoffnung zu nehmen. Ebenso ist auch die orale Zufuhr von Methionin und Cholin zwecklos. Wer im Laparoskop schon eine solche, aufs äußerste geschrumpfte Leber gesehen hat, wird sich überzeugen, daß bei einer solchen Leber eine Schutztherapie keinen Erfolg mehr verspricht (Abb. 40). Treten toxische Erscheinungen des Leberversagens ein, so kann man einen Versuch mit Infusionen mit Cholin, Methionin, Traubenzucker oder Lavulose, auch mit Nebennierenrindenpräparaten machen, selten wird das aber den Verlauf abwenden, vielleicht jedoch für einige Zeit den Ablauf der Dinge aufhalten.

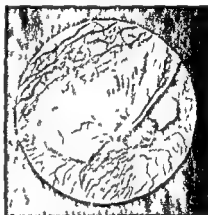


Abb. 40 Atrophie der Leber bei Cirrhose. Beide Leberlappen sind extrem verkleinert und gerade noch zu beiden Seiten des Lig. teres zu sehen. Deutliche Zeichen portaler Hypertension.

französischen Autoren ausgearbeitet wurden. Bei dem splenorealen Shunt wird nach Exstirpation der Milz die Milzvene in die linke Nierenvene eingepflanzt. Nicht immer bleibt aber diese Verbindung unverändert, es kommt durch Narbenzug und Thrombosierung zu einer Verengung oder sogar zu einem Verschuß der Nahtstelle, wodurch der spätere Erfolg der Operation in Frage gestellt wird. Infolgedessen zieht *Blakemore* die direkte Anastomose zwischen Vena cava und Portalvene im Sinne einer Eckischen Fistel oder der Anastomosenbildung zwischen Vena splenica und Vena renalis vor, da dabei mehr Sicherheit für Offenbleiben der Verbindung gewährleistet ist. Nicht alle Chirurgen sind dieser Ansicht. So bezeichnet *Linton* den splenorealen Shunt mit Erhaltung der Niere, gleichzeitig mit Milzexstirpation, für das beste Verfahren. *Blakemore*, der wohl von allen Autoren (*D Allames*, *Niedner* u. a.) die meiste Erfahrung hat, berichtete 1951 über 111 Patienten. Die Sterblichkeit betrug 16,2%. Nach der Operation stellt sich bei beiden Arten des Vorgehens ein Rückgang der portalen Hypertension ein, wobei jedoch ein bestehender Ascites nicht beeinflußt wird. Bei der Mehrzahl der operierten Kranken kommt es zur Verhinderung der lebensgefährlichen Blutungen, ein Teil allerdings zeigt auch noch nachher eine rezidivierende Blutungsneigung, und gelegentlich kommt es auch trotz der Operation zum Verblutungstod. Man muß sich klar darüber werden, daß es sich um eine sehr eingreifende Operation handelt, der man weit fortgeschrittene Fälle nicht mehr aussetzen wird und daß auch bei der hohen Sterblichkeit ein erhebliches Risiko besteht und daß man einen Dauererfolg nicht mit Sicherheit voraussagen kann.

Einen neuen Weg der chirurgischen Therapie der portalen Hypertension haben *Rienhoff* und *Berman* eingeschlagen, indem sie, fußend auf Tierversuchen von *Markowitz*, die Unterbindung der Arteria hepatica und Arteria lienalis ausführten. Obwohl die Drosselung der arteriellen Blutversorgung der Leber durchaus ein unphysiologisches Vorgehen darstellt, sind mit dieser Methode anscheinend sehr gute Anfangserfolge zu erzielen gewesen. Allerdings mehren sich auch schon Angaben über ungünstige Erfahrungen (*Madden*, *Rosenbaum*), und über Dauererfolge ist bis jetzt noch nichts Endgültiges bekanntgeworden.

In Deutschland hat neuerdings *Vosschulte* einen neuen Weg angegeben. Er führt eine Milzexstirpation aus und unterbindet anschließend die Vena coronaria, so daß auf diese Weise auch die Blutüberfüllung der Ösophagusvarizen gesteuert wird. An Hand von eigenen Erfahrungen bei 3 Fällen von Lebercirrhosen mit Blutungsneigung, die *Reichle* nach dem Vorgehen von *Vosschulte* operiert hat, sind die Ergebnisse der Frühzeit nach der Operation gut. Allerdings ist bis jetzt bei diesen Fällen der spätere Verlauf noch nicht zu übersehen. Jedenfalls stellt dieser Eingriff ein wesentlich geringeres Risiko als die ganzen übrigen Verfahren dar.

Zweifellos sind alle diese Fragen nach der Zweckmäßigkeit eines geeigneten operativen Vorgehens noch durchaus im Fluß. Es wird sich erst herausstellen müssen, welcher der verschiedenen Methoden der Vorzug zu geben sein wird. Wenn man jedoch die erhebliche Gefahr bedenkt, in der alle diese Cirrhotiker mit Blutungsneigung dauernd schweben, ist auch eine Methode, bei der es nur gelingt, den Verlauf um einige Jahre hinauszuziehen, trotz der momentan noch bestehenden Operationsmortalität, nicht zu teuer erkauft.

Erkrankungsziffern über die Ursprünge der Friedreichszahlen haben von 100 auf tausend vergrößerten Cholangitiden sind in dem Sektionsgut Selbergs ein Symptomenarmut nur 10% der Fälle klinisch diagnostiziert. Als für die Bedeutung der Erkennung der Krankheit in der Praxis besonders aufschlußreich ist Selbergs Sicht über Cholangitis auf Grund seines pathologischen und klinischen Materials als Alterskrankheit mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 50 und 60 Jahren. An ihm kommt die klinischen Beobachtungen nicht übereinstimmend zu liegen. Fälschlicherweise betont Es ist anzunehmen, daß die Sektion Lobatun die dem Leberparenchym den das zahlreiche akute und leichte bis mittelschwere Fälle Cholangiohepatitis auch bei jüngeren oder in mittlerem Alter sind. Kaufen gilt die restlos jeder ausbleiben können und die dem pathologischen Alter nicht zugehörig kommen.

A choff hat darauf aufmerksam gemacht daß die Gallenkanalchen die er als Achillesferse der Leber bezeichnet ist vor allem an jenen Stellen wo die Leber Gallenkanalchen übergehen Diese präkapillare Chytenanhäufung um die präkapillaren Gallenkanäle Leukocyten in die Leberleitung und mehr oder weniger Gallenkanalchen kommt nach Aschoff besonders bei Kokkensepsis auch bei Pneumokokkeninfektionen Auch bei Lebendinfektionen sind histologisch die ersten Veränderungen mit Auftreten von Plasmazellen infiltrierten Leukocyten getragenen Entzündungszellen in den per portaellen Feldern mehr treten dann auch im umgebenden Leberparenchym tendenden Zellen auf Das Übergreifen auf das Leber auch im Hepatogramm nachweisen Es stellen sich also Zeichen einer Cholangiohepatitis ein Es können auch auftreten die Mikroabszessen entsprechen Es kommen Veränderungen besonders in den per portalen Feldern Wdhlt das Bild einer Endarteritis aufweisen kann Nach von 4 Monaten aber meist wahrscheinlich erst nach Jahren neben einer Gallengangserkrankung zur Bindegewebsbildung neben der chronischen Hepatitis sich lange Zeit auf den per portalen Bereich und sich charakteristisch für die entzündeten Gallenkanäle anordnet

B Das klinische Bild

Während die bisherige Schilderung sich im wesentlichen nur auf die reine Cholangitis bezieht, sieht man auffällig häufig solche Bile bei denen die Betonung auf den hepatischen Veränderungen liegt, die also im eigentlichen Sinne eine Cholangiohepatitis darstellen. Diese ist störenden Befunde können dann Schwerkeiten differenzialdiagnostisch der Art gegenüber den primären akuten oder chronischen Hepatiden anderer Genese bereiten. Immer aber werden bei solchen Fällen die entzündlichen Erscheinungen in den periportalen Feldern den Ausschlag geben, obwohl dies in manchen Fällen nicht einfach zu entscheiden ist.

Eine solche Retardierung ist aber mit Cortison, in allerdings größeren Dosen, doch manchmal zu erreichen, wenngleich auch diese Behandlung nur einen symptomatischen Einfluß ausübt, aber keine Heilung verspricht.

Treten immer mehr psychische Erregungszustände mit manchmal deliranten Zügen auf, ist der Kranke kaum mehr im Bett zu halten und nimmt die Schlaflosigkeit immer mehr zu, so bleibt nichts übrig, als in diesem Stadium zu Narkose zu greifen. Vielfach genügen schon 10 oder 15 Tropfen Pantoponlösung, bei stärkeren Graden muß zu Injektionen gegriffen werden, wobei sich SEE am besten bewährt. In mehreren Fällen hat sich der „Heilschlaf“ mit Atosil und Megaphen bewährt, um die Kranken zur Ruhe zu bringen. Auch dies ist nicht mehr im Sinne einer Heilwirkung zu verstehen, sondern nur eine symptomatische Maßnahme. Chloralhydrat hat bei Cirrhotikern in diesem Stadium wenig Wirkung.

So bleibt die Aufgabe des Arztes bei dem Endstadium einer Lebercirrhose beschränkt auf die Linderung der Beschwerden und den Versuch, die Erscheinungen bis zum unwiderruflichen Leberversagen und Coma auf ein erträgliches Mindestmaß zu mildern.

VI. Die intrahepatische Cholangitis und Cholangiohepatitis

Die Bedeutung der intrahepatischen Cholangitis für die Leberpathologie ist erst durch neuere Arbeiten (Markoff, Franke) ins rechte Licht gestellt worden. In den früheren Lehrbüchern ist die Cholangitis unter den Gallenerkrankungen abgehandelt, nicht zuletzt unter dem Eindruck der Lehre Umbers von der Cholangie, der Erkrankung der steinfreien Gallenwege. Ich habe sie mit Absicht in meinem Handbuchabschnitt unter die Lebererkrankungen eingereiht, weil ich der Ansicht war, daß die Erkrankungen der kleinen und kleinsten Gallengänge, der Cholangien und Cholangiolen, nicht mehr zu den extrahepatischen Erkrankungen der Gallenwege gehören, sondern zu Recht unter die Leberkrankheiten einzureihen sind, zumal da, wie wir sehen werden, die Entzündungsprozesse in diesen kleinen, in der Leber liegenden, Gallengängen unweigerlich eine mehr oder minder ausgesprochene Mitbeteiligung des Leberparenchyms nach sich ziehen, die zu einer sog. Cholangiohepatitis führen. Auch im englischen und französischen (Angiocholite) Schrifttum hat sich dieser Begriff in den letzten Jahren entscheidend durchgesetzt. Aus diesem Grunde wird auch hier die intrahepatische Cholangitis als Lebererkrankung aufgeführt.

A. Die Ätiologie

Das Vorkommen einer Cholangitis ist zweifellos viel häufiger, als früher allgemein angenommen wurde. Nach den Angaben von Selberg an einem großen Sektionsgut zeigt sich nach einem zeitweiligen Rückgang in den Hungerjahren nach dem zweiten Weltkrieg von den Jahren 1947/48 ab ein steter Wiederanstieg der

Erkrankungsziffern über die ursprünglichen Friedenszahlen hinaus. Von 100 auf optisch verifizierten Cholangitiden sind in dem Sektionsgut Selbergs wegen Symptomenarmut nur 10% der Fälle klinisch diagnostiziert worden, was für die Bedeutung der Erkennung der Krankheit in der Praxis besonders aufschlußreich ist. Selberg sieht die Cholangitis auf Grund seines pathologisch-anatomischen Materials als Alterskrankheit mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 68 und 72 Jahren an, womit die klinischen Beobachtungen nicht übereinstimmen, was auch Franke mit Recht betont. Es ist anzunehmen, daß die Sektionsbeobachtungen in diesem Punkt tauschen, da es zahlreiche akute und leichte bis mittel schwere Fälle von Cholangiohepatitis auch bei jüngeren oder in mittlerem Alter stehenden Kranken gibt, die restlos wieder ausheilen können und die dem pathologischen Anatomen nicht zu Gesicht kommen.

Aschoff hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Erkrankung der präkapillaren Gallenkanälchen der als Achillesferse des Leberparenchyms bezeichnet hat, besonders wichtig ist, vor allem an jenen Stellen, wo die Leerbasken in die intralobulären Gallenkanälchen übergehen. Diese präkapillare Cholangitis bei der es zu Leukocytenanhäufung um die präkapillaren Gallenkanälchen mit Einwanderung von Leukocyten in die Lichtung und mehr oder weniger weitgehender Zerstörung der Gallenkanälchen kommt, fand Aschoff besonders bei Streptokokken- und Staphylokokkensepsis, auch bei Pneumokokkeninfektionen. Auch im Leberpunktat beim Lebenden sind histologisch die ersten Veränderungen an dem Schaltstück Aschoffs mit Auftreten von Plasmazellinfiltraten, Lymphocyten und pericholangitischen Entzündungszellen in den periportalen Feldern zu beobachten. Mehr und mehr treten dann auch im umgebenden Leberparenchym solche entzündlich veränderten Zellen auf. Das Übergreifen auf das Leberparenchym läßt sich nach Bock auch im Hepatogramm nachweisen. Es stellen sich also in diesem Stadium die Zeichen einer Cholangiohepatitis ein. Es können auch kleine Nekroseherde auftreten, die Mikroabszessen entsprechen. Es kommen wenn auch selten Gefäßveränderungen, besonders in den periportalren Feldern vor, die nach Kalk und Wulst das Bild einer Endarteritis aufweisen können. Nach einer Mindestzeit von 4 Monaten, aber meist wahrscheinlich erst nach jahrelangem Verlauf, kommt es neben einer Gallengangsverwucherung zur Bindegewebsbildung, die im Gegensatz zu der chronischen Hepatitis schon lange Zeit auf den periportalren Raum beschränkt und sich charakteristisch zirkular um die entzündeten Gallengänge anordnet.

B Das klinische Bild

Während die bisherige Schilderung sich im wesentlichen nur auf die reine Cholangitis bezieht, sieht man auffällig häufig solche Bilder, bei denen die Betonung auf den hepatitischen Veränderungen liegt, die also im eigentlichen Sinn eine Cholangiohepatitis darstellen. Diese histologischen Befunde können dann Schwürigkeiten differentialdiagnostischer Art gegenüber den gewöhnlichen akuten oder chronischen Hepatitiden anderer Genese bereiten. Immer aber werden bei solchen Fällen die entzündlichen Erscheinungen in den periportalren Feldern den Ausschlag geben, obwohl dies in manchen Fällen nicht einfach zu entscheiden ist.



Abb 41 Cholangitische Lebercirrhose Vergr 1 23, Farbgr HE

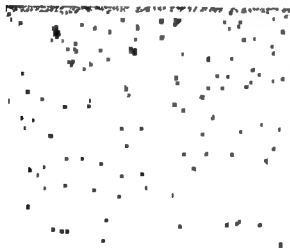


Abb 42 Derselbe Fall Bindegewebsvermehrung in der Lappchenperipherie, entzündliche Infiltrate und Gallengangsregenerate Vergr 1 70, Farbgr HE

Schwierigkeiten in der Beurteilung stellen sich auch bei den Fällen ein, bei denen sich zu einer primären chronischen Hepatitis eine sekundäre Cholangitis hinzugesellt, wie im Abschnitt über die chronische Hepatitis (S 118) ausgeführt wurde. Eine Cholangiohepatitis kann dann im we auf genau dieselbe Verlaufsform annehmen wie eine primäre, beim Weiterschreiten der Gallenkanalchen in Form einer nodulären Fibrose nachweisbar sein. Es kommt mit ausgesprochenen

Bindegewebszügen. Im weiteren Verlauf entsteht durch Einbruch von Rundzellen, Fibroblasten und Fibrocyten in das Leberlappchen das Bild der *cholangitischen* oder *cholangiolitischen Lebercirrhose* (Abb. 41 und 42).

Bezüglich der Pathogenese der intrahepatischen Cholangitis sind 3 Möglichkeiten der Infektionswege ins Auge zu fassen: I die hämatogene, II die lymphogene und 3 die intracanalicular Infektion. In dieser Beziehung orientiert übersichtlich das Schema von Markoff, das in Tab. 4 wiedergegeben wird.

Tab. 4 Entstehung der Cholangitis (nach Markoff, Verh. d. deutschen Gesellschaft für Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten 1933)

Cholangitisform		Infektionsweg	Vorzustand
Primäre Cholangitis	hämato-gen	<ul style="list-style-type: none"> V porta A hepatica A cystica 	Vorbestehender Infekt Tonsillitis Pneumonie Appendicitis Typhus abdominalis Paratyphus
	lymphogen	<ul style="list-style-type: none"> Appendicitis andere Bauch- erkrankungen 	Vorzustand der Leber Hungerzustand Hepatitis (Begleitchoolangitis als Hepatitisrecidiv) Subfermentie Allergie
Primäre und sekundäre Cholangitis (sogenannte Begleitchoolangitis)	intracanalicular	<ul style="list-style-type: none"> deszendierend gastrogen ascendierend enterogen extrahepatische Gallenwege und Gallenblase pankreatogen 	Ort und Grad der Stauung Hohe Stenose Cholangitis → Tiefe Stenose Cholangitis →

Der hämatogene Infektionsweg ist lange Zeit von namhaften Pathologen abgelehnt oder zum mindesten als selten bezeichnet worden. Sigmund hat jedoch einwandfrei bewiesen, daß es eine hämatogen entstandene Cholangitis gibt. Die ascendierende intracanalicular Infektion von entzündlichen und eitrigen Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege ausgehend wird von den meisten Klinikern allerdings als der häufigste Weg angesehen. Für die intracanalicular Infektion wird als häufigster Erreger das Bacterium coli angesehen. Es findet sich auch bei den durch Ascanden hervorgerufenen Infektionen cholangitischer Art, wo sein Aufsteigen durch die Gallenwege nicht zu bezweifeln ist. Neben Colibakterien kommen Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken sowie alle Bakterien vor, die sich auch bei der Cholecystitis als Erreger finden. Auch eine Lamblieninfektion kann auf diesem Wege zur Cholangitis führen. Der lymphogene Infektionsweg kommt in Betracht bei entzündlichen Erkrankungen im Bauchraum, speziell bei Appendicitis.

In ursächlicher Hinsicht ohne Berücksichtigung der Bakteriologie erwähnt Markoff folgende Möglichkeiten der Entstehung einer Cholangitis:

1. Gastrogen Gastritis

2. Enterogen Duodenitis Duodenaldivertikel Ulcus duodeni (15—30%) Enteritis Enterocolitis Proctitis Fisteln und Anastomosen Dünn Gallen Wege

- 3 *Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase* Dyskinesien (z. T. postoperativ), einschließlich des Sphincter Oddi (Spasmus mit Pankreasrückfluß, Odditis stenosans, Mirizzi), entzündliche Veränderungen, einschließlich postoperative narbige Choledochusveränderungen und Papillitisformen, Adhäsionsdystopien, Steinbildungen, Ascanden, Tumoren, Leberpforterkompressions Syndrom
- 4 *Pankreatogen* Pankreatitis, cystische Pankreasfibrose, Pankreastumoren
- 5 *Chemische Faktoren* Desoxycholsäure, Arsen, Blei, Alkohol, Chloroform

Das klinische Bild der Cholangiohepatitis kann oft unbestimmt und durchaus larviert sein. Wenn es auch fließende Übergänge gibt, so kann man doch im allgemeinen eine akute Form von der chronischen Cholangiohepatitis und der Cholangitis lenta unterscheiden.

Die *akute Form* beginnt mit allgemeinen Krankheitserscheinungen, wie Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit und Appetitlosigkeit. Wenn Schmerzen auftreten, so sind sie keineswegs immer auf die Leber und den rechten Oberbauch konzentriert. Das Fieber ist von wechselnder Dauer und kann 1—4 Wochen bestehen, nicht selten ist am Beginn mit Schüttelfrost. Wiederholen sich die Schüttelfrost, so wird häufig fälschlicherweise das Vorliegen einer Malaria vermutet, insbesondere wenn es sich um Personen handelt, die früher einmal eine Malaria durchgemacht haben und wenn sich — wie eigentlich immer — im Verlauf der Erkrankung eine Leber- und Milzvergrößerung entwickelt. Im weiteren Verlauf tritt nun auch ein Ikterus auf, der allerdings meist nicht so erhebliche Ausmaße annimmt wie bei einer reinen Hepatitis und oft nur als leichter Subikterus zu erkennen ist. Gerade in solchen diagnostisch unklaren Fällen kommt dem Nachweis einer — eventuell nur geringgradigen — Erhöhung des Serumbilirubins eine vermehrte Bedeutung zu. Je nach Dauer und Schwere der Erkrankung zeigen nun auch die Serumlabilitätsproben einen pathologischen Ausfall, die Blutsenkung ist — oft stark — beschleunigt und die alkalische Serumphosphatase erhöht. Der für einen Verschlüßikterus charakteristische Grenzwert von 30—35 King Armstrong-Einheiten wird dabei nur in seltenen Fällen überschritten.

Die Duodenalsondierung ergibt wichtige Hinweise für die Diagnosestellung. Es ist dabei aber notwendig, daß eine entsprechende Technik durchgeführt wird, die fraktionierte, sterile Gewinnung des Duodenalsaftes gewährleistet. Oft ist die Galle schon makroskopisch erkennbar trüb und die mikroskopische Untersuchung zeigt das Vorhandensein von reichlich Leukozyten, Leberzellen (Hennig) und Epithelzellen der Gallenwege. Welche Bedeutung dem Nachweis von Hefezellen zukommt, ist noch nicht gesichert. Mit der Duodenalsondierung kann allerdings nicht entschieden werden, ob die Vermehrung der Leukozyten in der Galle aus den unteren extrahepatischen oder den intrahepatischen Gallenwegen stammt. Dasselbe gilt für den Bakteriennachweis selbst, wenn A- und B-Galle steril bleiben und die Keime nur in der C-Galle nachzuweisen sind.

Entscheidende diagnostische Bedeutung kommt daher in solchen Fällen der Laparoskopie zu, die zusammen mit der histologischen Untersuchung eines bei der Laparoskopie gewonnenen Leberzylinders oftmals schlagartig die Situation klärt und vor allem die Feststellung erlaubt, wie stark die Mitbeteiligung des Leber-

parenchyms ist. Stellt man aber bei einem derartigen diagnostisch noch ungeklärten Krankheitsbild histologisch eine solide Cholangiolopathie fest, so sollte man nicht sofort alle weiteren diagnostischen Bemühungen einstellen, da sich vor allem bei älteren Menschen nicht selten eine Cholangiohepatitis als Zosterkrankung — z. B. beim Vorliegen eines Neoplasmas — findet.

Die Erkennung der chronischen Form der Cholangiolopathie stellt oftmals erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Die klinischen Erscheinungen können zunächst ein ganz charakteristisches sein. Der Beginn ist schließlich beinahe immer Zufall bemerkt der Patient bei gelegentlichem Messen, daß die eingenommene Abendtemperatur bestehen die nächsten Tagen oder wochenlang und nach einer Zeit aber wiederkehren. Allgemeine Abgeschlaffenheit, Gewichtsabnahme, angedeuteter Subikterus, subfebrile oder unregelmäßige Temperatur, das Auftreten von Schüttelfrösten, Lebervergrößerung mit Konsistenzvermehrung und druckempfindlicher Milzschwellung, Senkungsbeschleunigung und erhöhte Werte für die alkalische Serumphosphatase sind auch hierbei die Symptome, die zur Diagnose führen müssen. Besonders im höheren Lebensalter sind die Symptome für eine stark ausgeprägt, in daß keine oder wenigstens keine entscheidende Fehlfunktion folgt, ist es dann bei der das Vollbild der cholangitischen Lebercirrhose entsteht hat.

Die Cholangiolitis (Bergold, Franke) tritt ebenfalls durch zufälligen Beginn und schleichenden Verlauf charakteristische Subikterus, Temperaturen, Senkungsbeschleunigung, Subikterus und eine Erlöschung der alkalischen Phosphatase sind die Symptome, die zusammen mit einer deutlichen Vergrößerung des septischen Milztumors den Gedanken an eine Cholangiolitis lenken lassen. Im weiteren Verlauf stellt sich dann eine pathologische alkalische Phosphatase nahezu aller Blutlabortatsachen eine maßige Anämie und eine Leukopenie ein. Im klassischen Fall findet man nun nicht nur eine Leukopenie, sondern auch im Blut und Urin den Streptococcus in der Bakterienculturen. Die abklingende Diplococcen (Typ III nach Helmreich) und Listerien in Frage. Dazu kommen toxisch embolische Organveränderungen. Hierin plant Otero, daß es Trümmern des Leberarterien und Pfortaderes, was für die Entstehung der Erscheinungen.

Als Beispiel der folgenden Fall.

O. B., 60 J., Vor einem halben Jahr im Anfall von Nerven. Ob die Ursache der Zellulitis, Zunaufnahme der Wohlstand in den nächsten Monaten aber zunehmen. App. o. g. k. trotz Urlaub keine Erlöschung, unregelmäßige 3 Wochen der Krankheit aufnahm — dauernd subfebrile Temperatur, in der ersten Zeit in unregelmäßigen und reichlichen Stühle, Gelenke, Wundwunden, in der unregelmäßigen eingenommen.

Befund (außerdem): Bei der Aufnahme ließ sich eine mäßige Vergrößerung der Leber (1 QF) nachweisen. Die Milz war nicht vergrößert. Ikterus Serumfärbung 0,4 mg%. Serumfärbung 1,2 mg%. T. K. a. 60 mg%. W. n. n. 1000. G. r. 0,5 mg%. Th. mol. 5 L. Cephalin Cholesterin Test positiv. Br. m. f. l. e. r. n. 107. Senkung 93/121 mm n. w. Im Sputum gutes Wachstum. F. n. e. r. c. o. c. c. i. 145 g%. E. r. 4. M. l. Leuko 11500, da in 8% S. a. l. k. 6% S. e. p. n. i. k. 37% F. n. 15% L. m. p. l. o. und 5% Monocyten. Thrombocyten 95000. Im Urin mäßige Albuminurie, von Gallenfaulstoffen im Sediment. Im Harnstoff konnte nachgewiesen werden. L. r. n. k. u. l. i. z. u. n. a. i. t. s. e. n. l. Bei der Duodenaldrainage wurde B. C. a. l. l. i. m. o. e. l. t. Leuko in B. und

C-Galle Enterococcen, A-Galle steril Ather-Reflex negativ Retrogrades Pyelogramm doppelt angelegtes Inkontinenter Nierenbecken, sonst o B

Wegen der im Vitamin C — ohw wird, da sich die

ein Achromycinstoß durchgeführt Zunächst Abfall der Temperatur Die Senkung bleibt aber extrem beschleunigt, und bei einer Kontrolle der Duodenalsondierung zeigt sich, daß die Enterococcen nach wie vor vorhanden sind, dabei sind jetzt in der C-Galle viele Leukocyten nachweisbar Jetzt treten septische Temperaturen auf, und in der Blutkultur wachsen ebenfalls Enterococcen Es wird eine kombinierte Behandlung mit Solusupronal

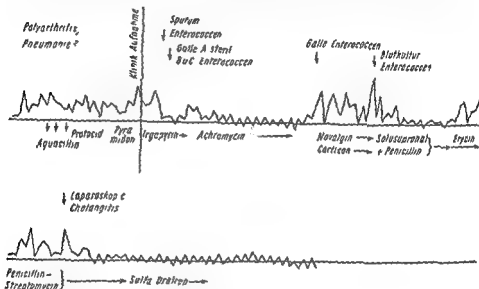


Abb 43 Fieberverlauf und therapeutische Bemühungen bei einem Fall von Cholangitis lenta Enterococcen in Blutkultur, Galle und Sputum nachgewiesen Histologisch chronische Cholangitis Ausgang in Heilung

und Penicillin durchgeführt (3mal täglich 2 g Solusupronal + 200.000 E G Penicillin 1 v und 2 Mill E Penicillin 1 m) Darauf Abfall der Temperatur, die aber noch unter dieser Therapie wieder ansteigt Da sich bei der Testung die aus der Blutkultur gezüchteten Enterococcen als erycinempfindlich erwiesen wird nun täglich 16 g Erycin gegeben — leider ohne Einfluß auf die Temperaturen Nun erhält der Patient täglich 1 g Streptomycin und 1 Mill E Penicillin Jetzt endlich normalisieren sich die Temperaturen endgültig Nun gibt der Patient auch die vorher verweigerte Zustimmung zur Laparoskopie Dabei findet sich makroskopisch eine Cholangiohepatitis und Cholelithiasis, mikroskopisch eine chronische Cholangitis (nicht verbreiterte Chronische Dreiecke, die chronisch entzündliche Infiltrate aufweisen, hauptsächlich um die Gallengänge angeordnet sind und auch die Wand der Gallengänge durchsetzen — Dr Pietzanka —) Das Allgemeinbefinden des Patienten besserte sich nun zusehends, die rheumatischen Beschwerden verschwanden die Senkungsbeschleunigung und die Leukocytose gingen zurück, und die Mikroblutmenge ließ sich nicht mehr nachweisen Der Patient konnte schließlich geheilt entlassen werden Die Abb 43 stellt den oben geschilderten Verlauf graphisch dar

C Therapies

Da die der Cholangiohepatitis die Bakterienkultivierung wegen der Unmöglichkeit haben, die Behandlungsmethoden neben der Beseitigung einer eventuell bestehenden Gallenstauung in erster Linie die Penetration der intrahepatischen Gallenwege von diesen Bakterien zum Ziel haben, bleibt immer anzustreben, zu nächst die Heilung der Duodenalsonderung zu erreichen und sie dann gegen die erscheinenden Antibiotika zu testen. Besteht die Möglichkeit nicht, so wird man zunächst am zweckmäßigsten einen Bismut-Lithiat geben (Adrucyn, Aucomycin, Terramycin). Auch Penicillin bei oder mit Gallensaft oder mit Kombinations mit Streptomycin bzw. mit Sulfonamiden hat sich bewährt. Allerdings ist mit Sulfonamiden dann Vorsicht geboten, wenn bereits eine schwere Leberparenchymschädigung besteht.

Man soll aber den Wert dieser gezeigten anticholischen Therapie andererseits auch nicht überschätzen. Der symptomatische Therapie mit Bettruhe, Wärmeanwendungen, Duodenalspülungen, Urooj, Tropfen und Blistern und Atropin kommt für das Abklängen der Entzündung, sowie auch für die Regulierung der sekretorischen Störungen an den Gallenwegen eine nebenwichtige Rolle zu. Auch die Beseitigung einer bestehenden Gallenstaunung durch Anticholines mit Decholin, Felamin, Bival, Syntrophin, Tenoblin, ferner neuerdings vor allem Felcur (Boehringer-Ingelheim) und die choleretische Wirkung der natürlichen Mineralwässer ist nicht zu vernachlässigen.

■ soll dabei nicht übersehen werden, daß es Anzeichen für hochentwickelte akuten Prozessen oft von entscheidendem Wert sind. Wertschätzen damit in kürzester Zeit Erfolge, die man sich durch die Anwendung der Antibiotika einstellen konnte. Sobald aber die akuten Fiebern abgeklungen sind, zeigt es sich, daß es lediglich sekundäre Infektionen sind. In solchen Fällen durch Sulfonamide und Antibiotika selbstbehandlung ausreicht, doch ein zweiter Therapiezyklus ist gelinde. Die Gallenwege in allen Fällen kommen zu bekommen. Außerdem muß keine Fiebern nicht unbedingt denselben sein mit klaren Hefungen. Bei 409 Kranken bei denen wir (Beckmann) eine genaue literarische Kontrolle der Gallenwege vor und nach einer gezielten Behandlung mit Sulfonamiden und Antibiotika vorgenommen haben, wurden nur in 34 Fällen eine Infektion festgestellt.

07 klnsd e He lung erz elt lh laß sd en n l u let ad lte Zahl v n
 llnke gesund fultte of olln ler alle noch pah kem nahzu e en
 wa en A d das Umgekehrte rd jal l ad tet laß z ke m fre l t erz elt
 werd n konnte laß al er der Besd lekompex n l t bestel ent le lt D
 at e Erfal rungen ful ren uns de grße Bed t n, l puz f ten Therap
 or Augen Se ze gen daß le ull d v pt nat l Tl rap mtr l tell ng
 un lentr n lunges l rger Bel nll n, nndt z n sd nle Bed t n st

postoperativem Narbenverschluß des Choledochus (Gatte & Haberer u. a.) Ich sah einen Patienten der 19 Jahre nach Cholecystektomie und Choledochotomie mit einem neuen Verschlußikterus zur Aufnahme kam und bei dem sich bei einer erneuten Operation als Ursache ein Choledochusverschluß durch einen derben Narbenzug von der früheren Operation her fand. Meist kommen aber diese Narbenerscheinungen schon einige Monate manchmal auch schon Wochen nach der Gallenblasenoperation unter dem Bilde des kompletten und inkompletten Verschlußikterus zur Beobachtung. Ohne erneuten Eingriff läßt sich meist die Natur dieses neuerlichen Hindernisses an den extrahepatischen Gallenwegen nicht klären. Es kann auch ohne Narbenbildung zu einem Tiefstandem eines übersehenen Gallensteins oder was von manchen Seiten auch in Betracht gezogen wird (Hicken White und Corey Weber) zur Bildung neuer Gallensteine bei vikarierenden Erweiterungen des Choledochus gekommen sein. Solche Narbenbildungen die zur Stenosierung der großen Gallengänge führen können auch die Folge entzündlicher Prozesse am Choledochus sein (Choledochitis) oder von Entzündungsprozessen in der Umgebung der Gallenwege die einen Narbenzug bewirken (Thrombosen, Perihepatitis, Pericholecystitis).

Hindernisse des Gallenflusses in den großen Gallenwegen können auch durch Druck von außen her durch maligne und benigne Geschwülste z. B. Metastasenbildung durch Magen oder Darmkarzinome seltener durch direkte Kompression der Primärgeschwulst hervorgerufen sein. Am häufigsten kommt in dieser Hinsicht das Pankreaskephtkarinom in Betracht das zur Kompression der untersten Choledochuspartien an der Papilla Vateri und unweigerlich zur konstanten Strömungsikterus führt. Weniger häufig kommt dasselbe Symptomenbild durch das Papillenkarinom zustande. Nicht selten führen Drüsenschwellungen z. B. Lymphogranulomatose aber auch akut entzündliche Drüsenschwellungen zum mechanischen Ikterus durch Verschluß der großen Gallenwege von außen. So konnte ich bei einem 14-jährigen Kind dessen Ikterus zunächst als hepatitisch aufgefaßt worden war die Diagnose als mechanischen Ikterus klären wobei die Operation eine unspezifische entzündliche Drüsenschwellung ergab die durch Kompression auf den Choledochus den Ikterus verursacht hatte. In Fällen von Lymphogranulomatose kann die Diagnose vielfach durch den Erfolg der Therapie mit Rückgang der Drüsenschwellungen und dem Nachlassen des Ikterus geklärt werden. Kongenitale Anomalien der Gallenwege vor allem völlige Atresie der Gallenwege machen schon bei Neugeborenen spätestens aber in der Kindheit nicht zu übersehende Störungen (Champy, Chau und Pineaau).

Eine Möglichkeit der Entstehung eines extrahepatischen Verschlußikterus kann wenn auch äußerst selten in akuten oder subakuten entzündlichen Erscheinungen der Schleimhäute gesehen werden. Vor allem von französischen Autoren ist das Krankheitsbild der Choledochitis und im spezielleren Abschnitt des untersten Choledochusanteils der Odditis aufgestellt worden die sich jedoch nur bei den speziellen Untersuchungen der Radiomanometrie oder der cholangiographischen Laparoskopie (Royer) verifizieren lassen aber doch anscheinend häufiger vorkommen als vermutet wird. Jedoch wird es nach den anatomischen Gegebenheiten eher bei einer Odditis als bei einer Choledochitis zu dem ausgesprochenen Bild

VII. Der extrahepatische Verschlußikterus

A. Allgemeines

Das Symptomenbild des extrahepatischen Verschlußikterus also des mechanischen Ikterus, oder des extrahepatischen Ikterus, wie er von amerikanischen und skandinavischen Autoren (*Jankelson und Milner, Ducci Thorek u a*) genannt wird ist verursacht durch ein Hindernis im Verlauf der extrahepatischen Gallenwege

Dieses Hindernis kann durch *Gallensteine* hervorgerufen werden die in den allermeisten Fällen sich in der Gallenblase gebildet haben, durch Wanderung auf dem Wege über den Ductus cysticus in den Choledochus gelangt sind und bei entsprechender Größe nicht auf natürlichem Wege in das Duodenum abgegangen sind. Bei der natürlichen Enge des Choledochus in der Antrumportion vor der Einmündung in die Papilla Vateri kommt es in diesen Fällen zur Steineinklemmung und zur rückläufigen Stauung der Galle. In manchen Fällen hegt der Stein aber nicht fest in seinem Bett, sondern es kann zeitweise zur Verschiebung der Steinlage, möglicherweise auch zu einer seitlichen Taschenbildung kommen. Dies kann zu einer Art von Ventilmechanismus führen, so daß der Stein zu manchen Zeiten die Galle wieder durchläßt während er in anderen Zeiten wieder zu einem völligen Verschluß des Choledochus führt. Dadurch kommt ein Symptomenbild des *intermittierenden Verschlußikterus* zustande, das durchaus charakteristisch und zum mindesten für die Diagnose weitgehend ausschlaggebend ist. Solange Gallensteine nur in der Gallenblase liegen, kommt es bekanntlich zu keinem Ikterus, und selbst wenn Steine auf ihrer Wanderung in den Ductus cysticus gelangt sind kann kein Verschlußikterus auftreten. Es kann frühestens zu einem solchen kommen wenn ein *übergroßer Stein sich an der Einmündung des Cysticus in den Choledochus eingeklemmt hat und das Lumen des Choledochus verschließt*. Das kommt aber in den allermeisten Fällen nur temporär vor. Auch mehr oder weniger große Gallensteine die sich nach vorausgegangener Stauung über längere Zeit oberhalb des Abgangs des Cysticus bis in die Gegend des Hepaticus communis oder sogar höher oben in den Abzweigungen des Ductus hepaticus gebildet haben führen kaum in dieser Lage schon zu einem Verschlußikterus. Es kann aber zu einem solchen kommen wenn auch diese ins Wandern kommen und ebenfalls in der Choledochusenge steckenbleiben. Dies kann z. B. nach Operationen von Gallensteinen vorkommen wenn große Steine im Hepaticus bei der Operation übersehen wurden, was für die Wichtigkeit cholangiographischer Kontrollen während und nach der Operation spricht (*Mallet Guy, Caroli, Albot*).

Ein mechanisches Hindernis kann auch ohne das Vorhandensein von Gallensteinen durch *Narbenbildung* entstehen. Das häufigste Vorkommen solcher Narben kann im Anschluß an vorausgegangene Operationen beobachtet werden. Die Angaben über die Häufigkeit postoperativer Rest- oder Rezidivbeschwerden schwanken nach den einzelnen Autoren sehr beträchtlich. Die große Mehrzahl dieser Beschwerden ist sicherlich auf dyskinetische Störungen in den Gallenwegen zurückzuführen. Aber es kommt auch hin und wieder wenn auch verhältnismäßig seltener zu

postoperativem Nervenverschluß des Choledochus (Cotte, u. Haberer u. a.) Ich sah einen Patienten der 19 Jahre nach Cholecystektomie und Choledochotomie mit einem neuen Verschlußikterus zur Aufnahme kam und bei dem sich bei einer erneuten Operation als Ursache ein Choledochusverschluß durch einen dicken Narbenzug von der früheren Operation her fand. Meist kommen aber diese Narbenerscheinungen schon einige Monate manchmal auch schon Wochen nach der Gallenblasenoperation unter dem Bilde des kompletten und inkompletten Verschlußikterus zur Beobachtung. Ohne erneuten Eingriff läßt sich meist die Natur dieses neuerlichen Hindernisses an den extrahepatischen Gallenwegen nicht klären. Es kann auch ohne Narbenbildung zu einem Tiefsitzenden einer übersehenen Gallenstein oder was von manchen Seiten auch in Betracht gezogen wird (Hicken, White und Corey, Weber) zur Bildung neuer Gallensteine bei vikariierenden Erweiterungen des Choledochus gekommen sein. Solche Narbenbildungen die zur Stenosierung der großen Gallenzänge führen können auch die Folge entzündlicher Prozesse am Choledochus sein (Choledochitis) oder von Entzündungsprozessen in der Umgebung der Gallenwege die einen Narbenzug bewirken (Thrombosen, Perihepatitis, Pericholecystitis).

Hindernisse des Gallenflusses in den großen Gallenwegen können auch durch Druck von außen her durch maligne und benigne Geschwülste z. B. Metastasenbildung durch Magen oder Darmkarzinome seltener durch direkte Kompression der Primärgeschwulst hervorgerufen sein. Am häufigsten kommt in dieser Hinsicht das Pankreaskopfkarzinom in Betracht das zur Kompression der untersten Choledochuspartien an der Papilla Vateri und unweigerlich zum konstanten Stauungsikterus führt. Weniger häufig kommt dasselbe Symptombild durch das Papillenkarzinom zustande. Nicht selten führen Drüsenanschwellungen z. B. Lymphogranulomatose, aber auch akut entzündliche Drüsenanschwellungen zum mechanischen Ikterus durch Verschluß der großen Gallenwege von außen. So konnte ich bei einem 14jährigen Kind dessen Ikterus zunächst als hepatisch aufgefaßt worden war die Diagnose als mechanischen Ikterus klären wobei die Operation eine unspezifische entzündliche Drüsenanschwellung ergab die durch Kompression auf den Choledochus den Ikterus verursacht hatte. In Fällen von Lymphogranulomatose kann die Diagnose vielfach durch den Erfolg der Therapie mit Rückgang der Drüsen

Anoma
bei Ne-

gen (Champeau und Pineau)

Eine Möglichkeit der Entstehung eines extrahepatischen Verschlußikterus kann wenn auch äußerst selten in akuten oder subakuten entzündlichen Erscheinungen der Schleimhäute gesehen werden. Vor allem von französischen Autoren ist das Krankheitsbild der *Choledochitis* und im spezielleren Abschnitt des untersten Choledochusanteils der *Odditis* aufgestellt worden die sich jedoch nur bei den speziellen Untersuchungen der Radionuclidometrie oder der cholangiographischen Laparoskopie (Royer) verifizieren lassen aber doch anscheinend häufiger vorkommen als vermutet wird. Jedoch wird es nach den anatomischen Gegebenheiten eher bei einer *Odditis* als bei einer *Choledochitis* zu dem ausgesprochenen Bild

im Beginn wie im Verlauf einer akuten Hepatitis zu Schmerzattacken kommen kann die ganz den Charakter einer Steinkolik tragen aber nur durch plotzliche Kapseldehnung bei akuten Leberschwellungen hervorgerufen sind. In einem solchen Fall wird jedoch die übrige Diagnostik bald eindeutig feststellen lassen daß eine hepatitische Form von Ikterus vorliegt und ein extrahepatischer Ikterus auszuschließen ist.

Es kann aber nicht genug darauf hingewiesen werden daß der Schmerz kein absolut obligates Symptom für einen Verschuß der Gallenwege ist. Nicht nur bei einem Verschuß durch Narbenbildung Tumoren oder von außen her die Gallenwege komprimierenden Schwellungen wie Drüsenanschwellungen kommt es so gut wie nie zu Schmerzzuständen sondern auch bei Steinkolik Verschuß kann ein Schmerz in vielen Fällen fehlen. Zollinger und Kretschmar fanden in 9% McFee in 15% Gian-Siracusa und Althausen sogar in 40% ihrer Fälle von Verschuß durch Cholelithus keine vollige Schmerzfähigkeit. Es ist also der Schmerz keineswegs ein führendes Symptom sein Vorhandensein oder Fehlen kann nie für sich entscheidend sein zum mindesten müssen noch weitere klinische Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden.

Die Leber ist in solchen Fällen meist zumindest leicht vergrößert fühlbar und auch leicht druckempfindlich wenigstens wenn die Stauung schon einige Zeit bestanden hat. In einzelnen Fällen kann die Vergrößerung schon erhebliche Grade angenommen haben. Der Rand der Leber ist abgestumpft die Oberfläche glatt und ohne Einkerbungen. Nur bei länger bestehenden Stauungszuständen oder immer wieder rezidivierenden Gelbsuchtsattacken können es zu geringen Einziehungen gekommen sein die einen Palpationsbefund ergeben der nicht mehr groberen Höckerbildung der Leberoberfläche oder des Leberrandes ausreicht um den Verdacht nahelegt daß es schon zu einer bilären Cirrhose gekommen ist. Die Milz ist nur bei länger dauernden Entzündungserscheinungen vergrößert zu finden im Anfangsstadum einer akuten Stauung ist die Milz meist unbeteiligt.

Der Stuhl wird bei einem totalen Verschuß der Gallenwege rasch acholisch und bleibt tonfarben bis der Verschuß sich wieder gelöst hat und Galle in das Duodenum übertritt. Die ständige Kontrolle der Stuhlbeschaffenheit ist besonders wichtig und kann auch differentialdiagnostisch gegenüber dem Verhalten bei hepatitischem Ikterus bedeutungsvoll sein. Im Urin ist Bilirubin stets in mehr oder weniger hohen Quantitäten vermehrt jedoch wird die Ehrlich'sche und Schlesinger'sche Reaktion rasch negativ. Durch das Fehlen von Galle im Darmkanal sistiert die Bildung von Stercobilinogen und Stercobilin. Nur bei länger dauernden Zuständen von Gallenstauung kann es dann wieder zu gering positivem Ausfall der Reaktionen kommen die durch Auftreten einer Urobilin und Urobilinogenausscheidung als Ausdruck der sekundären Parenchymschädigung bei langer Dauer der Stauung erklärt wird (Baumgarten). Auch die Gallensäureausscheidung im Urin ist infolge der Verlegung des natürlichen Abtransportweges über die Galle in den Darm vermehrt.

Der Ikterus bei einem extrahepatischen Verschuß zeigt schon in dem Aussehen der Hautbeschaffenheit gewisse Gegensätze zu dem Verhalten bei einem hepatitischen Ikterus. Zwar ist die Reihenfolge des Auftretens eines mechanischen Ikterus an den Schleimhäuten und den einzelnen Körperregionen dieselbe aber es zeigen

sich schon bald deutliche Unterschiede in dem Hautkolorit, die sich mit zunehmender Dauer der Gelbsucht vermehren. Das Hautkolorit zeigt eine deutliche Tendenz zur Beimengung grüner Farbtöne, man spricht von *Verdinikterus*, im Gegensatz zu der kanariengelben bis rot- oder gelbbraunen Schattierung des *Rubinikterus* bei dem hepatitischen Ikterus. Allerdings kann dies in den ersten Tagen des Auftretens eines Stauungsikterus noch nicht so ausgesprochen sein, daß es auf den ersten Blick entscheidend in die Augen fällt.

Der Bilirubingehalt des Blutserums steigt mit dem Moment des Verschlusses schon in den ersten Tagen stark an und kann maximale Werte erreichen. Liegt nur ein intermittierender Verschuß vor oder geht die Behinderung des Galleabflusses nur zögernd und allmählich vor sich, so kann auch der Bilirubinanstieg im Serum erst leicht sein und sich dann im Moment des totalen Verschlusses plötzlich verstärken. Die Reaktion des Bilirubins im Serum nach *Hymans* u. d. *Bergh* ist eine direkte. In manchen Fällen von Verschlufikterus, besonders bei Neoplasmen wurde von *Larsen*, *Ellans* und *Watson* auch *Biliverdin* im Blutserum gefunden. Von den amerikanischen Autoren wurde dieses Auftreten von Biliverdin als sekundäre Erscheinung infolge Schädigung des Lebergewebes angesehen. Abgesehen von der schwierigen Technik seiner Feststellung hat also der Nachweis von Biliverdin praktisch keine besondere Bedeutung, da die sekundäre Gewebsschädigung leichter mit anderen Methoden nachweisbar ist.

Im Funktionsbild äußert sich der akute Verschlufikterus darin, daß die Funktionsprüfungen, die eine Schädigung des Leberparenchyms anzeigen, völlig negativ ausfallen. Es gilt als charakteristisch, daß sämtliche Labilitätsproben und auch die Belastungsproben normal ausfallen. Entscheidend ist jedoch das Verhalten der alkalischen Phosphatase und des Cholesterins. Die alkalische Phosphatase hat sich für die Diagnose eines Verschlufikterus als besonders wertvoll erwiesen. Sie zeigt schon in kurzer Zeit einen pathologischen Anstieg entsprechend der Rückstauung der Galle auf. Sind die Labilitätsteste normal, aber die alkalischen Phosphatasen erhöht, so wird die Annahme eines mechanischen Ikterus weitgehend wahrscheinlich, sprechen auch die klinischen Befunde in dieser Richtung, so kann die Diagnose so gut wie gesichert gelten. Von *Koller*, *Rosenmund* und *Zuppinger* liegen Beobachtungen an 1400 Fällen vor, die die Bedeutung der alkalischen Phosphatase bei Cholecystitis, Cholelithiasis und Cholangitis hervorheben. *Kirberger* und *Marini* halten dauernd erhöhte Werte über 30 King Armstrong Einheiten für einen Verschlufikterus beweisend. Nach den Beobachtungen meiner Klinik (*Summer*) treffen diese Zahlen zu, wenn die Parenchymproben negativ bleiben, über die Einschränkungen s. S. 37. Im allgemeinen steigen aber die Phosphatasewerte mit dem Weiterbestehen eines Verschlusses immer höher an, bis auf Werte von 70 Einheiten und darüber. Dieser Anstieg bei Wiederholung in mehrtagigem Abstand ist so charakteristisch, daß ihm noch eine größere Bedeutung als Einzelwerten zukommt. Als Zeichen der Gallestauung kommt es weiterhin zu einem mehr oder weniger hohen Anstieg des Cholesterins im Blute, wobei das Esterverhältnis nicht geändert wird.

Das Blutweisbild zeigt im allgemeinen keine im Sinne einer differentialdiagnostischen Bewertung ausschlaggebenden Resultate. Es kommt zwar in einer Reihe

von Fällen zu einer β Globulin Vermehrung die aber meist nicht die auch bei sonstigen mit Ikterus einhergehenden Leberschädigungen vorkommenden Veränderungen überschreitet Popper u. Mitarb. finden bei cholangitischer Genese eine Vermehrung der α und β Globuline wie allgemein bei entzündlichen Prozessen während sie bei Stein- und Tumorschluß der Gallenwege eine durchschnittlich stärkere β Globulin Vermehrung feststellten Walz und Rosbach fanden bei einer kleinen Zahl von Fällen unterschiedliche Veränderungen die sie differentialdiagnostisch bezüglich der Höhe des Verschlusses bewerten wollten Bei einem oberen Verschuß der Gallenwege finden sie keine β Globulin Vermehrung bei einem unteren Verschuß also in der Gegend der Papilla Vateri dagegen eine starke Vermehrung des β -Globulins was sie auf eine Sekretstauung des Pankreas beziehen Die Ursache des Verschlusses ist nach ihnen jedoch ohne Einfluß auf die Gestalt des Bluteiweißbildes

In der Klinik ist das gegenseitige Verhältnis des Leber- und Kupfergehaltes des Blutes diagnostisch wichtig für den Praktiker sind die methodischen Schwierigkeiten der Bestimmung allerdings so groß daß sie zunächst auf die Klinik beschränkt bleiben Bei reinem Verschuß Ikterus ist ein normaler Quotient charakteristisch Ausnahmen von dieser Regel finden sich nur wenn bei einem Verschuß Ikterus schon eine erhebliche Parenchymschädigung hinzugetreten ist (Buttner, engeiger und Lange)

Dieses klinische und funktionsmäßige Bild der extrahepatischen Gallenstauung bleibt im Prinzip so lange bestehen bis durch spontane oder operative Lösung des Verschlusses der mechanisch entstandene Ikterus wieder abklingt Bleibt jedoch das Hindernis in den Gallenwegen längere Zeit bestehen oder treten immer wieder rezidivierend Gallenstauungen auf so kommt es zu sekundären Schädigungen des Leberparenchyms Der Zeitpunkt des Auftretens einer solchen Komplikation ist verschieden je nach dem Grad der Stauung können sich solche nach 8—14 Tagen in anderen Fällen erst nach 3—4 Wochen Funktionsstörungen der Leber einstellen Bei entzündlichen Prozessen in den Gallenwegen, zumal mit Fortschreiten cholangitischer oder cholangiolitischer Beteiligung kann es auffallend rasch zum Übertritt auf das Leberparenchym kommen

C Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose kann an Hand des klinischen Befundes ohne weiteres klar liegen Ist aus der Anamnese bekannt daß schon geraume Zeit vorher Gallenkoliken aufgetreten waren vielleicht schon zeitweise mit ephemeren ikterischen Perioden und ist vollends durch eine frühere Röntgenuntersuchung der Gallenblase mit Hilslektan oder Bihgrafin bzw. Telepaque das Vorhandensein von Gallensteinen nachgewiesen so ist es im höchsten Grade wahrscheinlich daß einer dieser Steine gewandert ist und eine Verlegung der Gallenwege herbeigeführt hat Schon schwieriger ist es wenn wohl Koliken aufgetreten sind aber noch keine Steine sicher bekannt sind und ebenso wenn auch charakteristische Fieberzustände beobachtet worden sind und sich die Frage erhebt ob es sich um eine extrahepatische oder eine intrahepatische Gallenstauung handelt Da es zudem auch wie schon

oben betont wurde, gar nicht zu irgendwelchen Schmerzzuständen zu kommen braucht, ist aus der Farbtonung des Ikterus und der Tatsache der Acholie des Stuhles noch keineswegs die sichere Diagnose zu stellen

Zieht man nun die beschriebenen Änderungen der Funktionsproben zur Prüfung der Differentialdiagnose hinzu, so sind diese vielfach im ersten Beginn typisch und ohne weiteres zu verwerten. Sie werden aber immer unbestimmter, je länger die Stauung anhält, und sind vielfach nicht mit der erforderlichen Sicherheit zu verwerten, wenn es sich um Mischzustände handelt. Finden sich alle Parenchymproben einwandfrei und nur eine stetig steigende alkalische Phosphatase positiv, so ist kein Zweifel möglich, aber da vielfach die Patienten erst dann zur Untersuchung kommen, wenn schon ein langer dauernder Ikterus besteht, der nicht weichen will, so liegen in solchen Fällen selten noch reine Verhältnisse vor. Selbst eine Verwechslung mit einer akuten Hepatitis kann vorkommen, zumal wenn es sich um jüngere Menschen, auch vielleicht Kinder, handelt, bei denen nicht an die Möglichkeit eines extrahepatischen Verschlusses gedacht wird. Ich erinnere an den auf S 199 geschilderten Fall eines erst 14-jährigen Mädchens, das auf einer Kinderstation lange Wochen als akute Hepatitis lag. Ich konnte einen 15-jährigen jungen Patienten beobachten, der ebenfalls von seinem Hausarzt als akute Hepatitis eingewiesen wurde, sich aber als extrahepatischer Verschlußikterus mit Hunderten von kleinen Steinen in den Gallenwegen entpuppte (s S 206).

In solchen Fällen, in denen der klinische Befund und der Ausfall der Leberfunktionsprüfungen keine einwandfreie Klärung bringen, treten die biopsischen Methoden in ihr Recht.

Die Laparoskopie kann einen so eindeutigen Befund aufdecken, daß alle Zweifel behoben werden. Man findet in solchen Fällen eine gestaute vergrößerte Leber, wobei meist beide Lappen gleichmäßig beteiligt sind. Dabei kann die Oberfläche der Leber noch durchaus glatt sein und keine Einziehungen aufweisen. Charakteristisch ist aber die grüne, braunlich grüne, bei längerem Bestehen auch graugrüne oder wenigstens schmutzig dunkelgrüne Farbtonung der Leber. In seltenen Fällen kann durch subkapsuläre, meist mikroskopische Blutungen oder durch diffuse Überfüllung der an der Oberfläche gelegenen Kapillaren eine eigentümlich gescheckte Färbung mit Farbmischungen von grün, rot und rotbraun ja auch violetten Tönen entstehen, wie ich es beobachten konnte. Hockerungen oder auch stärkere Einziehungen kommen bei dem reinen extrahepatischen Verschlußikterus nur vor, wenn schon rezidivierende Stauungszustände vorausgegangen sind und schon ein Anfangsstadium einer bilären Cirrhose besteht, wie es im Vollbild des laparoskopischen Befundes auf S 152 geschildert wird. Eine besondere Bedeutung kommt jedoch neben dem Aussehen der Leber dem Verhalten der Gallenblase zu. Eine pralle Füllung der Gallenblase bis zum ausgesprochenen Hydrops kann nicht nur von einem Cysticusverschluß herrühren, denn dieser macht keinen Ikterus, sondern muß auf einer Stauung der tiefergelegenen Abschnitte der Gallenwege beruhen. In besonders günstig gelagerten Fällen kann man auch neben der Gallenblase und am unteren Leberrand den gestauten Choledochus zu Gesicht bekommen, wenn gleich dies relativ selten möglich ist. Allerdings kann man gelegentlich mit einem Mandrin wie er zur Cholangiographie benutzt wird, den unteren rechten Leberrand

hobehen und dann einen Blick auf den Choleddus gewinnen Über die Art des Hindernisses ist laparoskopisch keine Klärung zu erreichen Ob es sich um Steine handelt oder ob Entzündungsprozesse vorliegen oder um ein Karzinom in Betracht kommt ist mit der Laparoskopie allein nicht zu klären und auch der Sitz der Störung ist nur mit einer gewissen Annäherung zu klären Mandmal aber doch verhältnismäßig selten lassen Vorwölbungen aus den Kanten der Gallenblase das Vorhandensein von Steinen ihnen häufig zu sein Karzinomknoten an der Gallenblase selbst die maligne Natur auf oder kin ist in der Pankreas gegend eine Vorwölbung erkennen die den Verdacht auf ein Karzinom nahelegt



Abb. 41. Gallenblase

Ultraschall
je nach vor-
klinische
Stenose

im Sinne einer Cholelithiasis

Auch ausgedehnte Verwachsungen der Gallenblase mit dem Verkleben des ganzen Gallenblasenbettes mit der Leber und ihrem Band können die Vermutung auf eine cholecystitisch cholangitische Genese des Prozesses aufkommen lassen Im großen ganzen aber gibt die laparoskopische Sicht in dieser Richtung nur gewisse Verdachtsmomente Die nähere Analyse kann nur mit Hilfe der direkten Cholangiographie erfolgen die dann in Betracht kommt wenn die übrigen klinischen Befunde und Untersuchungsmethoden im Stich gelassen haben Über diese wird unten berichtet werden

Ein typisches Bild eines extrahepatischen Stauungsikterus gibt obige Abb. 44

K.F. ♂, 33 J. Ungefähr 4 Wochen vor der Aufnahme Fieber bis zu 40° 2 Tage nachher leichte Gelbfärbung 9 Tage vorher Schmerzfall im linken Oberbauch und zunehmender Ikterus Früher nie Beschwerden Klinikaufnahme am 9. Juni 1952 Befund Starker Ikterus Leber bis 2 Querfinger vergrößert mit Druckempfindlichkeit des ganzen rechten Leberlappens Fieber um 39° auf Supracillin rasch fieberfrei Bilirubin 9,5 mg%

Die Bilder des extrahepatischen Verschlussikterus bei malignen Prozessen an den Gallenwegen und bei Pankreaskopfkarcinom werden in dem Abschnitt über die zirkumskripten Lebererkrankungen besprochen

In den meisten Fällen kann man mit der beschriebenen diagnostischen Technik sei es mit der Klinik und der Funktionsprüfung, sei es auch mit der Laparoskopie zu einer genügenden Klärung des Befundes kommen und danach die Entscheidung über die Art des therapeutischen Vorgehens treffen. Es kommen jedoch auch Fälle vor, bei denen sich die Untersuchung der Gallenwege mit der direkten Cholangiographie empfiehlt, vor allem, wenn die orale oder intravenöse Röntgenfüllung im Stich gelassen hat. In der Chirurgie hat sich allenthalben, vor allem von französischen Autoren (Mollet-Guy, Caroli u. a.) inauguriert, die Notwendigkeit einer präoperativen Kontrolle durch direkte Cholangiographie auf dem Operationstisch bei eröffneter Gallenblase durchgesetzt, um einen genügenden Überblick über die zu erwartenden pathologischen Veränderungen zu erlangen. Wir können eine solche direkte Cholangiographie nach dem Vorgehen von Royer auch im Verlauf einer Laparoskopie vornehmen. Dabei wird unter Sicht des Auges die Gallenblase punktiert und möglichst weitgehend entleert, wobei die Galle der Gallenblase direkt untersucht werden kann (chemisch und bakteriologisch). Dann wird ein Kontrastmittel in Mengen von 40–80 ccm, je nach dem Füllungswiderstand durch die Gallenblase in die Gallenwege instilliert. In anschließenden Serienaufnahmen bei entsprechender Lageveränderung kann man auf diese Weise nicht nur die Gallenblase selbst zur Darstellung bringen, sondern auch meist in sehr schöner Weise die größeren bis mittelgroßen Gallengänge in der Leber, vor allem aber auch den Choledochus in seinem Verlauf bis ins Duodenum. Am Schluß der Untersuchung wird durch dieselbe noch liegende Kanüle der Hauptteil des Kontrastmittels wieder aspiriert, anschließend 1 ccm Supracillin in die Blase gegeben und beim Herausziehen der Kanüle die Einstichstelle noch mit Supracillin überspült. Im allgemeinen wird der Eingriff anstandslos vertragen. Das Wichtigste ist, daß durch die Stichstelle keine Galle zurückläuft und in den Bauchraum gelangt, was zu einem mehr oder weniger heftigen Reizzustand in der ganzen rechten Oberbauchgegend führen kann. Nicht immer läßt sich eine solche Cholangiographie durchführen, wenn nämlich die Gallenblase durch Leber oder Netz verdeckt, unsichtbar bleibt oder starke Adhäsionen die Sicht unmöglich machen. Jedoch kann man in solchen Fällen mit einem besonderen Metallheber das Netz verschieben oder die Leber so hochkanten, daß man doch die Gallenblase zur Punktion erreichen kann.

Was mit einer solchen direkten Cholangiographie zu erreichen ist, zeigt Abb. 46. Das Bild zeigt zunächst das Vorhandensein eines großen Steines im Gallenblasenhals; darüber hinaus haben sich aber auch der Choledochus bis zur Einmündung in das Duodenum sowie das Duodenum selbst dargestellt und auch die intrahepatischen Gallenwege lassen sich ziemlich weit verfolgen. Die Operation bestätigte den Befund eines großen Steines im Gallenblasenhals.

Mit dieser Methode ist es in Zweifelsfällen möglich ohne operativen Eingriff zu einer weiteren Klärung zu kommen. Es läßt sich nicht nur, wie bei dem be-

schriebenen Fall eine sichere Steindiagnose erhalten; sondern es lassen sich auch dyskinetische Störungen, Veränderungen durch Tumoren oder Kompressionen durch von außen einwirkende Störungen wahrscheinlich machen.



Abb. 48 Laparoskopische Cholangiographie. Großer Stein im Gallenblasenhals (operativ beseitigt). Darstellung der intrahepatischen Gallenwege und des Choledochus, der verfolgt werden kann bis zur Einmündung in das Duodenum, das ebenfalls dargestellt ist.

Trotz dieser Vorteile muß man aber bedenken, daß die Punktion der Gallenblase — auch wenn die Punktion durch das umgebende Lebergewebe erfolgt — immer die nicht unerhebliche Gefahr des Auftretens einer galligen Peritonitis mit sich bringt. Die Untersuchung sollte daher nur vorgenommen werden, wenn besondere Umstände sie unumgänglich notwendig machen.

D. Die Therapie des extrahepatischen Verschlußikterus

Ist die Diagnose eines extrahepatischen Verschlußikterus gesichert, so ist damit auch die Art des therapeutischen Vorgehens gegeben. Von einer weiteren inneren Therapie ist keine Heilung zu erwarten. Es muß unbedingt chirurgisch vorgegangen werden, um das betreffende Hindernis zu beseitigen, das den Verschluß herbeigeführt hat. Es ist damit keinerlei Zeit zu verlieren, denn bekanntlich kann ein weiteres Zuwarten durch das Anhalten der Gallenstauung und das Hinzukommen zusätzlicher Parenchymschädigung oder Entzündung den Zustand rasch verschlimmern und die Gefahren eines chirurgischen Eingreifens beträchtlich erhöhen.

Die Angaben über die erlaubten Wartezeiten vom Beginn eines Verschlußikterus bis zum Zeitpunkt der Operation schwanken von 10 Tagen bis 5 Wochen. Im allgemeinen soll man nicht länger als 3—4 Wochen warten, wenn ein sicherer Verschlußikterus festgestellt ist, der Ikterus bestehenbleibt oder immer wieder rediviviert und keine Neigung zum spontanen Rückgang zeigt. Nicht selten allerdings kommen solche Fälle erst nach wochenlangem Bestehen in die Klinik, dann muß die Diagnostik auf dem schnellsten Wege zum Ziele gebracht werden, um die Aussichten eines operativen Eingriffs noch günstig gestalten zu können.

Beim Steinverschluß im Choledochus hält von Bergmann eine aktive interne Therapie mit täglichen Duodenalspülungen mit 200—300 ccm 10—20proz. Magnesiumsulfatlösung für angezeigt, nachdem 20—30 Min. vorher $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ mg Scopolamin und ebenfalls 20 Min. vorher von Pituitrin, Pituglandol oder Hypophysin eine, bei guter Verträglichkeit auch zwei Ampullen injiziert worden waren. Durch diese aktive Methode der Steinaustreibung in das Duodenum soll nach v. Bergmann in manchen Fällen ein Erfolg zu erzielen sein, jedoch kann dies nur in Frage kommen, wenn es sich um einen einzelnen Stein oder zum mindesten um Steine handelt, die so klein sind, daß sie durch die Enge der Vaterschen Papille durchtreten können und sich noch nicht eingeklemmt haben. In den allermeisten Fällen handelt es sich aber um multiple Steine. Wenn es also auch dadurch gelingen kann, einen solchen Stein zum Abgang zu bringen, so ist doch damit zu rechnen, daß der nachkommende Stein dasselbe Hindernis herbeiführt. Insofern ist nichts gewonnen und eine Operation nur aufgeschoben, es sei denn, daß man das Intervall abwarten will.

In sehr vielen Fällen ist jedoch die Steingenese nicht sicherzustellen, sondern es sind nur Vermutungen über das betreffende Hindernis möglich. Auch wenn es sich um einen malignen Tumor handelt und damit eine endgültige Besserung nicht zu erzielen ist, ist doch meist eine Palliativoperation am Platze, die die Umleitung der Galle auf dem Wege über Choledochus oder Gallenblase in das Duodenum oder den Magen besorgt, damit die akute Gallenstauung beseitigt und dem Kranken eine gewisse Erholungszeit bietet, wenn sich auch das Ende nicht aufhalten läßt.

Eine vorübergehende interne Therapie im Sinne eines Leberschutzes kommt für kurze Zeit vor der Operation nur bei solchen Fällen in Betracht, bei denen sich schon eine beträchtliche sekundäre Leberparenchymschädigung eingestellt hat. Aber auch diese, den allgemeinen internen therapeutischen Grundsätzen entsprechende Therapie darf nur so lange durchgeführt werden, bis die Aussichten für ein

Gehören des operativen Eingriffs geboten sind von der Seite der Vorbereitung zur Operation ein besonderes Augenmerk zu richten. Vorher ist z. B. eine eingehende Vorbehandlung mit Entlastung der Leber durch Drainage des Duodenums mit Spross Trauben Zucker' bis zu 6 Litern in 24 Stunden über viele Tage bis zum Eintritt der Operation notwendig. Daß natürlich auch nach der Operation ein entzündliches Leberleiden folgen muß ist selbstverständlich.

VIII. Der hamolytische Ikterus

A Der kongenitale hamolytische Ikterus

Wenn wir in der Praxis Kranke mit einer unklaren Gelbsucht zu untersuchen haben so handelt es sich um viele verschiedene Ursachen. Es kann sich um eine akute Hepatitis oder um chronische Herdinfektionen handeln. Es kann auch ein Aufblühen des entzündlichen Zustandes auf eine chronische Lebererkrankung die genaue Erhebung der Vorgeschichte und der körperlichen Untersuchung ist in deren Anschluß die neuerlichen Untersuchungen zu machen. Es kann in einzelnen Fällen zu einer Fehldiagnose kommen. Es kann sein die als Restbefund einer chronischen Leberparenchymschädigung oder auch ganz ohne Ursache (s. Abschn. Chronische Hepatitis) Eine solche Diagnose kann aber auch auf ganz andere Ursachen zurückgeführt werden. Die Erkrankung der Milz und der blutbildenden Organe wobei die Leber im Hintergrund steht — das Krankheitsbild des hamolytischen Ikterus. Wenn auch damit das Krankheitsbild eindeutig in die Gruppe der Blutkrankheiten einzureihen ist muß es doch in diesem Rahmen wenn auch nur kurz besprochen werden. Der Praktiker kommt nicht allzu selten mit ihm in Berührung. Auf Grund des Symptoms Gelbsucht wird der hamolytische Ikterus des öfteren fälschlicherweise als Lebererkrankung behandelt. Bei der Art der Erkrankung kann dies nicht zum Ziele führen. Es bleibt also wichtig das Krankheitsbild zu kennen und differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen.

Im Jahre 1900 teilte *Vinkowski* erstmals auf dem Kongreß der deutschen Gesellschaft für innere Medizin in Wiesbaden 8 Fälle mit einem Krankheitsbild mit das er eine hereditäre unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion nannte und damit von anderen Gelbsuchtsformen abtrennte. Erst 1907 wurde durch *Chauffard* die Erkrankung als Blutkrankheit erkannt nachdem er bei dieser Krankheit eine Verminderung der Erythrocytenresistenz (fragile Globulare) und Mikrocytose festgestellt hatte. *Alder* und *Naegeli* stellten 1916 fest daß die Mikrocyten nicht nur in einer Ebene klein sind, sondern auch ein unverhältnismäßig großes Volumen

aufweisen, also, wie sie sie nannten, *Mikrospharocyten* darstellen. Heute faßt man die Veränderung des Blutbildes unter dem Begriff der *Kugelzellenanämie* zusammen. Schon *Minkowski* betonte das hereditäre Vorkommen der Erkrankung. In der Tat ist das familiäre Vorkommen des hamolytischen Ikterus ein differentialdiagnostisch wichtiges Merkmal. Die Frage des erworbenen hamolytischen Ikterus soll anhangsweise erörtert werden.

Die Klinik des hamolytischen Ikterus

Die *Vorgeschichte* weist schon beim akuten Auftreten ein wechselndes Bild auf. Viele, aber nicht alle Kranke klagen über das gelbe Aussehen, das ihnen im Spiegel aufgefallen ist oder auf das sie ihre Umgebung aufmerksam gemacht hat. Dabei ist es den meisten von ihnen bekannt, daß sie von Jugend auf entweder konstant leicht gelblich ausgesehen haben oder aber, daß die Gelbsucht einem starken Wechsel ausgesetzt war, daß sie nur von Zeit zu Zeit gelb waren, zu andern Zeiten aber normale Hautfarbe aufwiesen. Dabei fehlt Hautjucken, auch bei stärkeren Graden von Ikterus, und von weißen oder tonfarbigen Stühlen ist ihnen nichts bekannt. Manche Kranke klagen in den Zeiten der Gelbsuchtsattacken über eine vermehrte Müdigkeit, Schläppheit und Leistungsnachlaß, andere aber empfinden keinerlei Störung ihres Allgemeinzustandes. Sie sind in ihrer Leistungsfähigkeit in keiner Weise behindert und werden nur von ihren Mitarbeitern auf das gelbe Aussehen aufmerksam gemacht.

Ein anderer Teil der Kranken klagt dagegen über die subjektiven Beschwerden der mehr oder minder hochgradigen Anämie, wie Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Herzklopfen und Atembeschwerden bei den geringsten Anstrengungen. Manchmal kommt es zu Kollapserscheinungen oder auch zu intensiven Schwachezuständen, so daß Bettruhe eingehalten werden muß. Diese Patienten sehen mehr blaß als gelb aus, während die vorgehend geschilderten außer der Gelbsucht auch in nichtikterischen Phasen eine normale Farbe der Schleimhäute aufweisen können. Aber auch diese anämischen Kranken weisen meist eine leicht gelbliche Tingierung der Skleren auf und geben auch bei näherer Befragung an, daß sie von Zeit zu Zeit Gelbsucht hatten. Natürlich kommen auch wieder Fälle vor, die beide Formen vereinigen und gerade in den Zeiten der Exazerbation des Ikterus deutlich abblassen und dann ein ausgesprochen zitronengelbes Kolorit aufweisen.

Diese Fälle stellen den Übergang dar zu den Fällen, in denen hamolytische Krisen auftreten. Es kommt dabei zu plötzlich auftretenden stürmischen Erscheinungen mit einem schweren Krankheitsbild, meist zunehmender Blässe, ansteigendem Ikterus, manchmal mit hohem Fieber und ausgesprochener Prostration. Solche Fälle machen nicht selten den Eindruck einer akuten septischen Erkrankung, die bedrohliche Ausmaße annimmt.

Seltener klagen die Kranken über Vollegefühl und Druck im linken Oberbauch infolge der Milzvergrößerung. Dann muß die Milz schon erhebliche Ausmaße angenommen haben. Allerdings kann auch schon eine kleinere Milz infolge Perisplenitis zu Schmerzen, besonders bei der Atmung, führen. Im späteren Verlauf

der Krankheit können auch echte Gallenkoliken auftreten oder ein steter Druck in der rechten Oberbauchgegend wie bei der Cholelithiasis bestehen.

Der klinische Befund ist in den ausgesprochenen Fällen durch das Zusammenreffen von Ikterus, Milztumor und Anämie gekennzeichnet. Aber alle diese Symptome sind wechselnd und inkonstant und können der Diagnosestellung auf diese Weise nicht selten erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Wie schon oben erwähnt wurde, ist der Ikterus vielfach wechselnd. Es können auch lange Perioden ohne Gelbsucht bestehen. Tritt dann die Gelbsucht wieder auf, so entsteht der Eindruck einer neuen akuten Erkrankung, die dann bei oberflächlicher Untersuchung als akute Hepatitis gedeutet wird. Nur bei eindringlicher Befragung ist dann zu ermitteln, daß die Kranken in ihrem früheren Leben schon hin und wieder Gelbsucht gehabt haben. Gelegentlich hört man dann auch, daß Geschwister oder Eltern auch zu zeitweisen Gelbsuchtsperioden neigen. Manchmal ist nur eine Andeutung einer ikterischen Verfärbung der Skleren zu erkennen, und der latente Ikterus läßt sich in solchen Fällen nur durch eine deutliche Erhöhung des Bilirubingehalts des Serums feststellen. Das Bilirubin beim hämolytischen Ikterus weist stets die in direkte Reaktion nach *Hjelmans* und *Bergh* auf, auch wenn die Werte stärkere Grade annehmen, weil es nicht hepatogen, sondern hämatogen entstanden ist. Dieses Bilirubin ist nicht hämofähig und geht nicht in den Urin über. Der Urin wird infolge dessen nicht braun wie bei einer Lebererkrankung, sondern weist nur wegen des Stercobilin und Uroerythringehaltes eine rote oder Färbung auf, wenn es sich um höhere Grade von Ikterus handelt. Die Stühle dagegen werden dunkel gefärbt, da die Galle eine Pleochromie aufweist und starke Konzentrationen von Gallenfarbstoffen mit dem Stuhl entleert werden. Die Harnentfärbung wechselt mit dem Grad der bestehenden Anämie von einem zitronengelben bis zu dunkleren braungelben Tönen. Es kommt nicht zu dem typischen Rubinikterus der akuten Hepatitis, und auch bei längerer Dauer des Ikterus nicht zu den grünen Farbtonen des Verschlusßikterus, da das Bilirubin des hämolytischen Ikterus nicht zur Oxydation neigt. Daher beobachtet man auch bei laparoskopischer Betrachtung keine Grünfärbung der Leberoberfläche.

Auch die Milzvergrößerung ist erheblichen Schwankungen unterworfen. Sie ist nicht in allen Fällen nachweisbar. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 10 und 30%, in denen ein Milztumor vermißt wird. In Zeiten, in denen kein Ikterus besteht, kann auch die Milz klein bleiben, während sie sich im allgemeinen mit zunehmendem Ikterus vergrößert und bei hämolytischen Krisen besonders groß wird. Auch mit zunehmendem Lebensalter der Patienten zeigt sich ein immer deutlicheres Hervortreten der Milzschwellung. Sie kann in Ausnahmefällen den Grad einer Leukämiemilz annehmen. Die Konsistenz der Milz ist fest und läßt den eingekerbten Rand erkennen. Eine Druckempfindlichkeit besteht im allgemeinen nicht, es sei denn, daß perisplenitische Entzündungsvorgänge hinzutreten.

Die Leber tritt an Größe hinter der Milz zurück, ist aber in vielen Fällen vergrößert fühlbar. Dabei fühlen sich sowohl die Oberfläche wie der Leberrand glatt an und zeigen keinerlei Einkerbungen. Die Konsistenz ist leicht vermehrt. Es kann aber auch sein, daß die Leber gar nicht palpabel ist, in anderen Fällen jedoch den Eindruck einer Stauungsleber macht. Die Labilitätsproben im Blute, das Bluteiweißbild

und die verschiedenen Belastungsproben des Leberparenchyms fallen beim unkomplizierten hamolytischen Ikterus immer negativ aus. Ein Beweis dafür, daß bei dem Krankheitsbild eine hepatogene Genese keine Rolle spielt. Die Laparoskopie ergibt ebenfalls keinen Anhalt für eine Lebererkrankung: die Leberoberfläche ist glatt mit Ausnahme einer möglichen Vergrößerung findet sich keine Besonderheit. Dagegen ist die Vergrößerung der Milz vielleicht auch mit perisplenitischen Kapselverdickungen oder Adhäsionen nach dem Netz zu erkennen. Die histologische Untersuchung des Leberpunktatzylinders ergibt eine normale Leberstruktur. Dagegen läßt sich in der Peripherie des Leberlappchens braunes Pigment nachweisen, das die Eisenreaktion ergibt als Zeichen einer *Hemosiderose*.

Im Vordergrund des klinischen Befundes steht das Blut. Zwar sind die Veränderungen des Hb-Gehaltes und der Erythrocytenzahlen in der Regel nicht hochgradig, speziell nicht in den gelbsuchtsfreien Perioden. Man findet Zahlen an der unteren Grenze der Norm oder auch nur leicht erniedrigte Werte; dabei hält sich der Farbeindex nahezu um 1. Treten stärkerer Ikterus oder sogar hamolytische Krisen auf, dann können auch beide Werte erniedrigt ausfallen, aber auffallenderweise niemals so stark wie bei andersartigen schweren Anämien. Es geht daraus hervor, daß das Knochenmark beim hamolytischen Ikterus noch immer so gut regenerationsfähig bleibt, daß auch schwere Störungen noch gut kompensiert werden können. Dies zeigt sich auch daran, daß bei diesem Krankheitsbild die Retikulozyten meist vermehrt sind und bei den Krisen hohe Anstiege aufweisen können. In jedem einigermaßen starker ausgeprägten Falle, besonders aber in den Zeiten der hamolytischen Krisen, finden sich bei Vitalfärbung der Erythrocyten viele vital granulierten rote Blutkörperchen mit fadenförmigen Netzfiguren und Jollykörperchen. Bei schwersten Zuständen können auch sturmische Regenerationserscheinungen mit Auftreten von Normoblasten beobachtet werden; bei nur leichten Fällen dagegen fehlen die meisten dieser Erscheinungen. Diese *hematies granuleuses* wurden erst mals von *Chauffard* 1907 beschrieben.

Im Blutausstrich fallen mehr oder weniger große Unterschiede der Größe der Erythrocyten auf. Es finden sich in verschiedener Zahl die sogenannten *Mikrosphärocyten*, die sowohl auf einer Verkleinerung des Kreisdurchmessers (Mikrocyten) wie gleichzeitiger Zunahme des Dickendurchmessers beruhen. Ich fand sie in meinen Fällen in Prozentzahlen von 2–41%. Es sind die eigentlichen Kugellen, die der Krankheit den Namen Kugelzellanämie gaben. In der *Price Jones* sehen Kurve zeigt sich dementsprechend bei dem hamolytischen Ikterus eine Linksverschiebung mit einem mittleren Kreisdurchmesser zwischen 5 und 7 μ . Da beim hamolytischen Ikterus auch vergrößerte Erythrocyten vorkommen können, bleibt die *Price Jones* sehe Kurve nicht immer beweisend, da dadurch auch normale oder sogar nach rechts verschobene Kurven resultieren können.

Solche wechselnde Befunde können auch bei einem weiteren, als charakteristisch angesehenen Symptom, der Resistenzverminderung der Erythrocyten, beobachtet werden. Die normale Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen, die zwischen beginnender Hamolyse bei 0,45% und kompletter Hamolyse bei 0,34% liegt, ist bei den Erythrocyten des hamolytischen Ikterus wie ich seinerzeit feststellte, in Abhängigkeit von den Prozentzahlen der Mikrosphärocyten vermindert.

auf Werte die zwischen 0.48 und 0.76 schwanken können. Auch die untere Grenze der Resistenz die der totalen Hämolyse entspricht kann heraufgesetzt sein auf 0.4% in einem besonderen Fall meiner Beobachtung sogar bis 0.48%. Nun kommt es aber nicht bei allen Fällen zu einer solchen Resistenzverminderung. *Gansslen* schätzt daß 10% der Fälle sie vermissen lassen. Nach meinen über 35jährigen Erfahrungen die auf einem besonderen Interesse an den Resistenzverhältnissen beim hämolytischen Ikterus beruhen glaube ich, daß man einen weit höheren Prozent ² annehmen muß mindestens 20—25%. Vor allem kommt es bei ruhenden Krankheitszuständen ohne Ikterus und ohne klinische Erscheinungen und Beschwerden den *formes frustes* die so viel differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen daß man keinerlei Resistenzverminderung konstatieren kann. Ich habe schon ³ darauf hingewiesen daß man in solchen Fällen durch Provokationsmethoden kurzwellendurchdringung oder Röntgenbestrahlung der Milz einige Tage später ein nachweisbare Resistenzverminderung beobachten kann die ⁴ Dies hat sich mir immer wieder bei zweifelhaften Fällen

und die verschiedenen Belastungsproben des Leberparenchyms fallen beim unkomplizierten hamolytischen Ikterus immer negativ aus, ein Beweis dafür, daß bei dem Krankheitsbild eine hepatogene Genese keine Rolle spielt. Die Laparoskopie ergibt ebenfalls keinen Anhalt für eine Lebererkrankung, die Leberoberfläche ist glatt, mit Ausnahme einer möglichen Vergrößerung findet sich keine Besonderheit. Da gegen ist die Vergrößerung der Milz, vielleicht auch mit perisplenitischen Kapselverdickungen oder Adhasionen nach dem Netz zu erkennen. Die histologische Untersuchung des Leberpunktatzylinders ergibt eine normale Leberstruktur. Dagegen läßt sich in der Peripherie des Leberlappchens braunes Pigment nachweisen, das die Eisenreaktion ergibt, als Zeichen einer *Hemosiderose*.

Im Vordergrund des klinischen Befundes steht das Blut. Zwar sind die Veränderungen des Hb-Gehaltes und der Erythrocytenzahlen in der Regel nicht hochgradig, speziell nicht in den gelbsuchtsfreien Perioden. Man findet Zahlen an der unteren Grenze der Norm oder auch nur leicht erniedrigte Werte, dabei hält sich der Farbeindex nahezu um 1. Treten stärkerer Ikterus oder sogar hamolytische Krisen auf, dann können auch beide Werte erniedrigt ausfallen, aber auffallenderweise niemals so stark wie bei andersartigen schweren Anämien. Es geht daraus hervor, daß das Knochenmark beim hamolytischen Ikterus noch immer so gut regenerationsfähig bleibt, daß auch schwere Störungen noch gut kompensiert werden können. Dies zeigt sich auch daran, daß bei diesem Krankheitsbild die Retikulo-cyten meist vermehrt sind und bei den Krisen hohe Anstiege aufweisen können. In jedem einigermaßen starker ausgeprägten Falle, besonders aber in den Zeiten der hamolytischen Krisen, finden sich bei Vitalfärbung der Erythrocyten viele vitalgranulierte rote Blutkörperchen mit fadenförmigen Netzfiguren und Jollykörperchen. Bei schwersten Zuständen können auch sturmische Regenerationserscheinungen mit Auftreten von Normoblasten beobachtet werden, bei nur leichten Fällen dagegen fehlen die meisten dieser Erscheinungen. Diese *hematies granuleuses* wurden erstmals von *Chauffard* 1907 beschrieben.

Im Blutausschlag fallen mehr oder weniger große Unterschiede der Größe der Erythrocyten auf. Es finden sich in verschiedener Zahl die sogenannten *Mikrosphärocyten*, die sowohl auf einer Verkleinerung des Kreisdurchmessers (Mikrocyten) wie gleichzeitiger Zunahme des Dickendurchmessers beruhen. Ich fand sie in meinen Fällen in Prozentzahlen von 2—41%. Es sind die eigentlichen Kugelzellen, die der Krankheit den Namen Kugelzellanämie gaben. In der *Price Jones*-schen Kurve zeigt sich dementsprechend bei dem hamolytischen Ikterus eine Linksverschiebung mit einem mittleren Kreisdurchmesser zwischen 5 und 7 μ . Da beim hamolytischen Ikterus auch vergrößerte Erythrocyten vorkommen können, bleibt die *Price-Jones*-sche Kurve nicht immer beweisend, da dadurch auch normale oder sogar nach rechts verschobene Kurven resultieren können.

Solche wechselnde Befunde können auch bei einem weiteren, als charakter angesehenen Symptom, der *Resistenzerminderung der Erythrocyten*, beobachtet werden. Die normale Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen zwischen beginnender Hamolyse bei 0,45% und kompletter Hämolyse bei liegt ist bei den Erythrocyten des hamolytischen Ikterus, wie ich stellte in Abhängigkeit von den Prozentzahlen der *Mikrosphärocyten*.

auf Werte die zwischen 0.48 und 0.78 schwanken können. Auch die untere Grenze der Resistenz die der totalen Hämolyse entspricht kann heraufgesetzt sein auf 0.4% in einem besonderen Fall meiner Beobachtung sogar bis 0.48%. Nun kommt aber nicht bei allen Fällen zu einer solchen Resistenzverminderung. Gansslen schätzt daß 10% der Fälle sie vermissen lassen. Nach meinen über 35jährigen Erfahrungen die auf einem besonderen Interesse an den Resistenzverhältnissen beim hämolytischen Ikterus beruhen glaube ich daß man einen weit höheren Prozentsatz annehmen muß mindestens 20—25%. Vor allem kommt es bei ruhenden Krankheitszuständen ohne Ikterus und ohne klinische Erscheinungen und Beschwerden den *formes frustes* die so viel differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen vor daß man keinerlei Resistenzverminderung konstatieren kann. Ich habe schon 1919 darauf hingewiesen daß man in solchen Fällen die Provokationsmethoden z. B. kurzweilendurchflutung oder Röntgenbestrahlung der Milz einige Tage danach eine bisher nicht nachweisbare Resistenzverminderung beobachten kann die dann die Diagnose klärt. Dies hat sich mir immer wie bei zweifelhaften Fällen bewährt.

Das weiße Blutbild zeigt Leukocytenzahlen die sich meist an der oberen Norm halten oder sogar leicht gesteigert sind. Leukocytosen mit Vermehrung der Neutrophilen und Linksverschiebung bis zum Auftreten von Metacysten finden sich besonders in den Zeiten der hämolytischen Krisen. Leukopenien wurden sehr selten beobachtet sie sind dann als prognostisch ungünstig zu werten wenn sie leichtzeitig mit Abfall der Retikuloeyten auftreten.

Die Thrombocyten sind nicht vermindert. Im Sternfeld findet man den Befund eines hyperregenerationschen Marks mit Vorherrschen der reifen Normoblasten und Erythroblasten wobei auch die Vorstufen die Makoblasten und Proerythroblasten vermehrt sind. Die Leukopoese ist nur wenig vermindert.

Das Serum Eisen ist als Zeichen der Hämolyse gesteigert wie ja den Befunden einer Hämorrhagie in der Leber und den Nieren (Minkowski) entspricht.

Von Gansslen wurde darauf hingewiesen daß die gesteigerte Knorpelmarkstätigkeit zu charakteristischen Skelettanomalien führt. In 50—60% seiner Fälle fand er das Vorkommen von Turmschädel oder eines großen Rundschrädel wobei auch die Gesichtform teil hat die nach Gansslen je nachdem einen Mongolentypus oder einen Negertypus aufweisen kann. Im Röntgenbild kann eine verdickte Schädelkalotte sichtbar sein die Hände können plumpe Phalangen mit Erweiterung der spongiosen Markräume und Auflockerung der Corticalis zeigen. Andererseits kommt es nach Gansslen auch zu Blutdrüsenstörungen die zu Hypogonitismus und Infantilismus mit mangelhafter Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale Störung der Menstruation und Geschlechtsfunktion sowie entsprechendem psychischem Verhalten führen können.

Ähnliche Veränderungen des Skelettsystems findet man auch bei anderen Formen hämolytischer Anämien z. B. bei der Sichelzellen oder Erythroblastenanämie wobei Voraussetzung ist daß die Veränderungen im Kindesalter auftraten. Daß sie mit der Milzfunktion im Sinne einer Hypersplenie zusammenhängen geht daraus hervor daß manche dieser Veränderungen nach Milzextirpation zum Rückgang gebracht werden können.

und die verschiedenen Belastungsproben des Leberparenchyms fallen beim unkomplizierten hamolytischen Ikterus immer negativ aus, ein Beweis dafür, daß bei dem Krankheitsbild eine hepatogene Genese keine Rolle spielt. Die Laparoskopie ergibt ebenfalls keinen Anhalt für eine Lebererkrankung, die Leberoberfläche ist glatt, mit Ausnahme einer möglichen Vergrößerung findet sich keine Besonderheit. Dagegen ist die Vergrößerung der Milz, vielleicht auch mit perisplenitischen Kapselverdickungen oder Adhasionen nach dem Netz zu erkennen. Die histologische Untersuchung des Leberpunktatzylinders ergibt eine normale Leberstruktur. Dagegen läßt sich in der Peripherie des Leberlappchens braunes Pigment nachweisen, das die Eisenreaktion ergibt, als Zeichen einer *Hemosiderose*.

Im Vordergrund des klinischen Befundes steht das Blut. Zwar sind die Veränderungen des Hb-Gehaltes und der Erythrocytenzahlen in der Regel nicht hochgradig, speziell nicht in den gelbsuchtsfreien Perioden. Man findet Zahlen an der unteren Grenze der Norm oder auch nur leicht erniedrigte Werte, dabei hält sich der Farbeindex nahezu um 1. Treten stärkerer Ikterus oder sogar hamolytische Krisen auf, dann können auch beide Werte erniedrigt ausfallen, aber auffallenderweise niemals so stark wie bei andersartigen schweren Anämien. Es geht daraus hervor, daß das Knochenmark beim hamolytischen Ikterus noch immer so gut regenerationsfähig bleibt, daß auch schwere Störungen noch gut kompensiert werden können. Dies zeigt sich auch daran, daß bei diesem Krankheitsbild die Retikuloeyten meist vermehrt sind und bei den Krisen hohe Anstiege aufweisen können. In jedem einigermaßen starker ausgeprägten Falle, besonders aber in den Zeiten der hamolytischen Krisen, finden sich bei Vitalfärbung der Erythrocyten viele vital granulierende rote Blutkörperchen mit fadenförmigen Netzfiguren und Jollykörperchen. Bei schwersten Zuständen können auch sturmische Regenerationserscheinungen mit Auftreten von Normoblasten beobachtet werden, bei nur leichten Fällen dagegen fehlen die meisten dieser Erscheinungen. Diese *hématies granuleuses* wurden erstmals von *Chauffard* 1907 beschrieben.

Im Blutaussstrich fallen mehr oder weniger große Unterschiede der Größe der Erythrocyten auf. Es finden sich in verschiedener Zahl die sogenannten *Mikrosphärocyten*, die sowohl auf einer Verkleinerung des Kreisdurchmessers (Mikrocyten) wie gleichzeitiger Zunahme des Dickendurchmessers beruhen. Ich fand sie in meinen Fällen in Prozentzahlen von 2—41%. Es sind die eigentlichen Kugelformzellen, die der Krankheit den Namen Kugelformanämie gaben. In der *Price Jones*-schen Kurve zeigt sich dementsprechend bei dem hamolytischen Ikterus eine Linksverschiebung mit einem mittleren Kreisdurchmesser zwischen 5 und 7 μ . Da beim hamolytischen Ikterus auch vergrößerte Erythrocyten vorkommen können, bleibt die *Price Jones*-sche Kurve nicht immer beweisend, da dadurch auch normale oder sogar nach rechts verschobene Kurven resultieren können.

Solche wechselnde Befunde können auch bei einem weiteren, als charakteristisch angesehenen Symptom, der *Resistenzverminderung der Erythrocyten*, beobachtet werden. Die normale Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlosungen, die zwischen beginnender Hamolyse bei 0,45% und kompletter Hamolyse bei 0,34% liegt, ist bei den Erythrocyten des hamolytischen Ikterus, wie ich seinerzeit feststellte, in Abhängigkeit von den Prozentzahlen der Mikrosphärocyten vermindert.

schiende Symptomenbild des Ikterus nun ein direkt reges solches werden. Die beträchtliche Eindickung der Galle kann auch manchmal dyskinetische Vorgänge auslösen und zu sogenannten Pseudogallensteinkoliken (*Cachera* und *Piguet*) führen. Man sollte sich aber auf eine solche Annahme nie ganz verlassen, denn es stellt sich heraus, daß doch eine Steinbildung die Ursache ist.

Häufig kommt es zu *Ulcus cruris*. Diese Unterscheiden sich je nach Verlauf metrisch auftreten, sehr hartnäckig verlaufen und immer eine tiefe Wunde hinterlassen, dann strahlige Narben bei ihrer Ausheilung. Sie verlaufen meist als sie beschrieben wurden.

Im Verlauf eines hamolytischen Ikterus kommt es zu hepatischen Veränderungen: *Cachera* und *Piguet*. Der negative Ausfall der Leberfunktionsprüfungen, noch die Leber unbeteiligt ist. Sie fanden relativ häufig biopsisch Befunde von subakuter Hepatitis. Nach Cirrhose gar nicht so selten wie es vielfach behauptet wird. Man muß sich allerdings sagen, daß ich noch keine habe, den man mit Sicherheit als Komplikation ansehen können. In dem von *Cachera* und *Piguet* sich um eine bilare Cirrhose. Daß eine komplizierte hamolytischen Ikterus zur Cirrhose führen kann, als ursächlich durch den hamolytischen Ikterus bedingtes Syndrom, sich auf einen hamolytischen Ikterus zu bedenken, ob es sich dabei nicht um eine sekundäre Mischform handelt. Solche Mischformen sind diagnostisch besonders schwierig. Erst die biopsische Untersuchung eine gewisse Komplikation anzusehenden hepatischen Veränderungen sind, den wofür ja auch der negative Ausfall der Leberfunktionsprüfungen spricht.

Differentialdiagnose. In ausgesprochenen Fällen mit dem typischen hamolytischen Ikterus ist die Diagnose nicht schwierig und an der Milzvergrößerung, dem Charakter des Ikterus mit der indirekten Reaktion des Bilirubins im Serum, dem Fehlen von Bilirubin bei Vermehrung von Stercobilinogen im Urin, dem Blutbefund mit den typischen Kugelzellen, der Resistenzverminderung und der Retikulozytenvermehrung sowie der Anamnese der rezidivierenden Gelbsucht mit der familiären Belastung leicht zu stellen. Schwierigkeiten entstehen jedoch dann, wenn erst einmal ein Ikterus aufgetreten ist und nichts von einer frühen Gelbsuchtsperiode und speziell nichts von einem gehäuftem Vorkommen in der Familie bekannt ist. Meist wird ein solcher Fall dann als akute Hepatitis angesehen und behandelt. Dabei muß schon rein klinisch das Verhalten von Leber und Milz differentialdiagnostische Erwägungen aufkommen lassen, wiewohl bekanntlich auch ein familiäres Vorkommen von Gelbsucht eine infektiöse Ursache vortauschen kann. Beim hamolytischen Ikterus ist die Milz meist erheblich vergrößert und steht in keinem Verhältnis zur Lebergröße. Die Leber ist zumeist nur wenig oder gar nicht vergrößert. Bei der akuten Hepatitis steht meist die Lebervergrößerung im Vordergrund, während die Milz anfänglich nur wenig oder gar nicht vergrößert ist. Im weiteren Verlauf sich wohl vergrößern kann, aber meist nicht so erheblich und in

Immerhin sind diese Knochenveränderungen kein obligates Symptom, sie sind offenbar auch regional verschieden verbreitet. Nordische Autoren haben sie unter ihrem Material vermißt. Auch ich habe in meinem Material in Pommern nie solche Formen beobachtet.

Die Kugelzellenanämie ist eine kongenitale Anomalie mit dominantem Erbgang, was differentialdiagnostisch immer zu beachten ist.

Verlaufsformen. Das geschuldete Bild des hämolytischen Ikterus kann jahre- und sogar jahrzehntelang symptomlos bestehenbleiben und dem Kranken kaum oder gar nicht zum Bewußtsein kommen. Es kann sogar sein, daß die Krankheit nur zufällig anlaßlich einer andersgerichteten Untersuchung entdeckt wird oder daß das Auftreten einer ikterischen Periode Anlaß gibt, einen Arzt aufzusuchen. Manchmal aber kann eine der oben schon erwähnten hämolytischen Krisen plötzlich eine schwere akute Komplikation herbeiführen. Manchmal sind — stärkere körperliche oder seelische Belastungen, die einen solchen Zustand auslösen, manchmal läßt sich keinerlei äußere Ursache feststellen. Es kommt dann meist zu einer schlagartigen Änderung des Befundes im Blut. Man nimmt an, daß diese hämolytischen Krisen durch eine aplastische Phase eingeleitet werden, bei der es zur Leukopenie und Thrombopenie kommt. Im Blutbild treten neben Myelocyten auch Normoblasten und vermehrt Jollykörperchen auf. Das Serum Eisen steigt an, die Werte des Hämoglobins und der Erythrocyten können in wenigen Tagen stark absinken, Milz und Leber schwellen an, und der Ikterus nimmt zu oder tritt erst deutlich in Erscheinung. Unter gleichzeitig hohem Fieber kommt es zu starker Abgeschlagenheit, manchmal auch zu Übelkeit und Krampferscheinungen im Bauch, Brechreiz und gelegentlich auch zu Durchfällen. Das sturmische Krankheitsbild kann sich zu bedenklichen Stadien steigern und zum Exitus führen. Vielfach kommt — jedoch wieder in einigen Tagen zum Abklingen, führt aber immer ein längeres Krankenlager herbei, bis sich die Kranken wieder erholt haben. Nicht selten wird gerade ein solches Ereignis verkannt und wegen des gleichzeitigen Ikterus als Cholecystitis oder Cholangitis angesehen und behandelt. Wenn sich immer wieder eine Neigung zum Auftreten einer solchen hämolytischen Krise zeigt, so ist die dringende Indikation zur Milzexstirpation gegeben, denn man kann nie übersehen, ob der Kranke die nächste Krise auch überstehen wird oder ihr vielleicht erliegt. Mit der Entfernung der Milz hören auch die hämolytischen Krisen auf, wir müssen also ihre Ursache in einer hämolytischen Hypersplemie sehen, wie ich dies schon 1918 in Analogie zu der Theorie von Banti und Micheli an Hand des Befundes von Isolyminen und Autolyminen beim hämolytischen Ikterus angenommen habe.

Eine weitere häufige Komplikation des hämolytischen Ikterus ist das Auftreten von Cholelithiasis. Bei etwa 60% aller Fälle kommt es infolge der Konzentrationszunahme der Galle zu zeitweisen Gallenkoliken, die zum Teil auf dem Auftreten von Gallengries, zum größeren Teil auf Steinbildung beruhen. Natürlich kann es dabei auch beim Wandern eines Steines zum Verschlusßikterus kommen, der sich dann durch die typischen Anzeichen eines dauernd oder intermittierend auftretenden acholischen Stuhls, die direkte Bilirubinprobe nach Hymans und Bergh im Blutserum, das Auftreten von Bilirubin im Urin, kurz, den sonstigen charakteristischen Zeichen des extrahepatischen Ikterus kenntlich macht. Es kann also das bisher herr-

Befund (auszugsweise) 21-jähriger Pat. in gutem Ernährungszustand. Ikterische Skleren bei angedeuteter rubin ikterischer Hautfarbe. Keine „Sternchen“. Die Leber erscheint bei tiefer Inspiration vergrößert. Sie ist weich und nicht druckempfindlich. Milz perkutorisch vergrößert. Blutbild: Hgb. 14,5 g%, Ery. 40 Mill. Hb₂ 34%, Stabk. 59%, Segmentk. 33%, Lympho. und 2% Mono. Bestimmung: Beginnende Hamolyse bei 0,70% kompletter Lösung. Die Price-Jonessche Kurve zeigt eine normale citrate Seite. Das Serumbilirubin war auf 3,55 mg% indirekt positiv ausfiel und sich kein direkt reagierend < 100 mg%. Weltmann 0,175%, Gros über 2,0 ccm. Th₁ positiv. Im Urin Urobilin schwach positiv.

Bei diesen Befunden konnte an der Diagnose hamolytischer Ikterus zur Splenektomie. Dabei wurde (Pr

Therapie Eine auf die Leber gerichtete Therapie ist nicht in Frage. Im Vordergrund steht die funktion aufgetretene Blutveränderung. Das Mittel der Wahl ist die allen stärker gefährdeten Fällen anzuwenden. Sie ist in den Fällen, die zu Blutkrisen neigen, die durch die Krankheit in ihrer Leistungsfähigkeit leiden. Bei Patienten, die nur gelb aber nicht krank sind, auf der Milzextirpation bestehen, da die Milzextirpation durch einen erfahrenen Chirurgen nicht ganz ungefährlich ist, Operationsmortalität von 2—4% aufweist. Für sie ist die Behandlung mit Cortison bzw. Prednison in Frage. Eine Behandlung mit Cortison oder Prednison in Frage eine Behandlung mit Cortison oder Prednison in Frage. In Fällen auch mit der chirurgischen Therapie kombinieren kann. Durch die Cortison- oder Prednisonbehandlung kann der Allgemeinzustand wesentlich gehessert werden, so daß die Milzextirpation unter besseren Bedingungen vorgenommen werden kann.

II Der erworbene hamolytische Ikterus

Vom Krankheitsbild des kongenitalen hamolytischen Ikterus wird als eigenes Krankheitsbild der erworbene hamolytische Ikterus unterschieden. Die Symptomatologie dieses Krankheitsbildes ist klinisch nicht unterschieden gegenüber der kongenitalen Form. Die Ansichten über die Berechtigung zur Ausstellung dieses besonderen Krankheitsbildes sind geteilt. Gegenüber Gamswiler, der bei dem hereditären Charakter eines hamolytischen Ikterus eine erworbene Form nicht anerkennt, hat Hedemeyer eine Reihe von Fällen beobachtet, die ihm doch dafür zu sprechen scheinen, daß der hamolytische Ikterus auch erworben vorkommen kann. Ich konnte selbst einen solchen Fall von erworbenem hamolytischem Ikterus nach einem linksseitigen Pleuraempyem beobachten. Was im Hinblick auf die Leberpathologie ein gewisses Interesse hervorruft, ist die Beobachtung verschiedener Autoren (Hedemeyer, Kalk, Voigt und Gerstenberg, Schmidt) über das Vorkommen eines erwor-

die Augen springend wie beim hamolytischen Ikterus. Natürlich ist zuzugeben, daß bei beiden Krankheitsbildern Abweichungen vorkommen. Nimmt man aber nun die Blutuntersuchung zu Hilfe, so sind die Reaktionsart des Bilirubins und der Ausfall der Leberfunktionsprüfungen — bei der Hepatitis in großer Zahl positiv, beim hamolytischen Ikterus negativ — so beweisend, daß sie keinen Zweifel aufkommen lassen. Auch die leicht auszuführende Analyse des Urins und die Inspektion des Stuhls, bei Hepatitis im Anfangsstadium oft acholisch, beim hamolytischen Ikterus dunkelbraun und stark gefärbt, sind Anhaltspunkte für die Diagnose, die dem Praktiker schon ohne viele Laboratoriumsuntersuchungen die nötigen Hinweise geben. Nicht zuletzt kann der Blutbefund ins Feld geführt werden, wie er oben geschildert wurde. Zweifel können auftreten, wenn keine Resistenzverminderung der Erythrocyten nachweisbar ist, was bei einer Reihe von latenten Fällen vorkommen kann. Mit den obengenannten Provokationsmethoden wird sich dann in unsicheren Fällen die Diagnose erhärten lassen.

Schwieriger als die Differentialdiagnose zu einer akut auftretenden Hepatitis sind natürlich die Mischfälle, bei denen sich eine akute Hepatitis als Komplikation eines hamolytischen Ikterus eingestellt hat, und die Fälle mit intermittierender Hyperbilirubinämie zu unterscheiden. Aber auch in solchen Fällen kann eine Klärung unter Einbeziehung der ganzen genannten diagnostischen Möglichkeiten mit Sicherheit herbeigeführt werden. Letzten Endes kann die Entscheidung durch eine biopsische Untersuchung gefällt werden.

Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn es sich um einen extrahepatischen Steinverschluß oder eine komplizierende Cholangiohepatitis handelt. Die Erscheinungen eines mechanisch verursachten Ikterus sind so konträr zu den Symptomen eines hamolytischen Ikterus, daß die Diagnosenstellung nicht schwerfallen wird, auch wenn es sich um Mischfälle handelt.

Für die Diagnosenstellung ist vielfach ausschlaggebend entscheidend das hereditäre Vorkommen der Krankheit. Aus der Anamnese ist oft erst auf intensives Befragen hin zu ermitteln, daß das eine oder andere der Geschwister oder ein Elternteil auch seit Jahren gelegentlich Gelbsucht hat. Wenn irgendeine Möglichkeit besteht, solche Familienangehörigen zu untersuchen und bei ihnen das eine oder andere Teilsymptom der Krankheit, sei es eine Bilirubinerrhöhung oder Milzvergrößerung, den Befund einer Kugelzellanämie oder einer Resistenzverminderung festzustellen, so führt das zu einer nicht unwesentlichen Sicherung der Diagnose.

Differentialdiagnostisch kann eine splenomegale Form der Cirrhose in Frage kommen. Sie kann aber, wie aus der Schilderung im Abschnitt über die Lebercirrhose hervorgeht, relativ leicht vom hamolytischen Ikterus unterschieden werden.

Ein typisches Beispiel eines hamolytischen Ikterus stellt folgender Fall dar:

E. Sch. 21 J. ♂ Mit 15 Jahren Appendektomie, mit 18 Jahren Tonsillektomie. Mit 17 Jahren bemerkte der Pat. erstmalig eine — 2 Tage anhaltende — Gelbfärbung der Skleren. Subjektive Beschwerden bestanden dabei nicht. In den folgenden Jahren trat etwa alle 1—2 Monate eine, einige Tage lang anhaltende, Gelbfärbung der Skleren ohne sonstige Beschwerden auf. Der Urin sei gelegentlich etwas dunkel gefärbt. Appetit sehr gut, reichlicher Alkoholkonsum, mäßiger Nikotinabusus. In der Familie sei nichts vom Auftreten ikterischer Verfärbungen bekannt.

daß keine diffuse Schädigung des Leberparenchyms besteht. Natürlich muß auch diese Wertung mit der nötigen Kritik erfolgen, weil ja zur Gewissheit bekannt ist, daß auch bei negativem Ausfall der Proben kein unbedingt kultiger Schluß auf die Verteilung und Schwere der Leberparenchymbeteiligung zulässig ist. Noch schwieriger wird die Beurteilung, wenn bei fortschreitenden Zuständen mehr und mehr das übrigbleibende gesunde Leberparenchym in seiner Funktion, sei es toxisch oder mechanisch, z. B. durch Tumorstadium verschauelt wird. Dann werden sämtliche Funktionsprüfungen nach und nach je nach dem Grad ihrer Empfindlichkeit allmählich positive Resultate aufweisen und eine diffuse Erkrankung der Leber vortauschen können. Dieses Verhalten sieht man in nicht wenigen Fällen, die erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium in ärztliche Beobachtung kommen. Es sind immer wieder Versuche unternommen worden, aus der oder einer differenzierten Konstellation der Funktionsspektren weitgehende Schlüsse auf das Vorliegen bestimmter zirkumskripten Prozesse, vor allem von Karzinomen, zu gewinnen, und manche Funktionsprüfung ist von ihrem Autor als besonders ausschlaggebend gepriesen worden. Alles in allem kann man aber aus der Praxis heraus sagen, daß sich noch keine als gesichert erwiesen hat. Höchstens kann das Positivwerden der einen oder anderen Probe im Verlauf der Erkrankung einen Hinweis darauf geben, daß schon eine Mitbeteiligung des restierenden Lebergewebes eingetreten ist, oder kann ein Ansteigen der alkalischen Phosphatase anzeigen, daß eine Behinderung des Gallenabflusses, z. B. bei Karzinomen, droht. So fällt beispielsweise beim Vorliegen von Lebermetastasen die Bromsulfaleinprobe schon früh und relativ häufig pathologisch aus (Beckmann und Brugel). Aber alle diese Hinweise sind zu unbestimmt und lassen infolgedessen den Wert der Laboratoriumsuntersuchungen für den Praktiker durchaus fraglich erscheinen.

Die biopsische Untersuchung, zumal die *Laparoskopie*, kann demgegenüber die Diagnose eines Karzinoms oder einer Metastasenleber mit einem Schluß klären. Dagegen ist sie kontraindiziert bei Abszessen oder bei Echinokokkus, wenigstens soweit es die blinde oder gezielte Punktion anbelangt. Auch hier wird der klinische Befund entscheidend sein, ob eine makroskopische Betrachtung durch Laparoskopie gewagt werden kann.

Auch bei den umschriebenen Leberveränderungen muß erst die allgemeine Diagnostik erschöpfend in Anwendung gebracht werden, ehe man zu den speziellen Untersuchungsmethoden greifen kann. Diese allgemeinen Gesichtspunkte sind für die ganze Reihe der zirkumskripten Lebererkrankungen gültig.

A Die Geschwulste der Leber

1 Gutartige Geschwulste

Das Vorkommen gutartiger Geschwulste der Leber wird im allgemeinen als selten bezeichnet. Es handelt sich dabei um Adenome, Fibrome, Kavernome oder Cystadenome, sehr selten um sog. Hamartome. Es kann durchaus sein, daß solche gutartigen Geschwulste häufiger vorkommen, als sie beobachtet werden, weil sie klinisch meist keine Erscheinungen machen und keine Beschwerden hervorrufen.

benen hamolytischen Ikterus im Anschluß an eine epidemische Hepatitis als deren Folgezustand. Es muß sich dabei allerdings um ein extrem seltenes Vorkommen handeln. Mir sind trotz eifriger Suchens nach solchen Fällen bis jetzt nur zwei einschlägige Fälle begegnet. Über die Bedeutung des erworbenen hamolytischen Ikterus für das Problem der Folgezustände einer Hepatitis wurde im Abschnitt chronische Hepatitis schon des näheren eingegangen.

Andere hämolytische Anämien, die zumeist seltene Formen umfassen und zum Teil auch bei uns nicht vorkommen, sollen in diesem Zusammenhang nicht besprochen werden, zumal sie im Rahmen der Leberkrankheiten belanglos sind.

IX. Die umschriebenen Lebererkrankungen

Schon bei den diffusen Lebererkrankungen war oftmals Gelegenheit, zu betonen, daß die biopsische Untersuchung häufig ein unterschiedliches Befallensein der verschiedenen Leberabschnitte zeigt, was zur Folge hat, daß in manchen Fällen die Funktionsprüfung ganz normale Verhältnisse anzeigt, obwohl schon schwere Veränderungen in der Leber vorliegen. In erhöhtem Maße ist dies bei den umschriebenen Lebererkrankungen der Fall, bei denen, jedenfalls im Beginn, der krankhafte Prozeß auf einzelne mehr oder weniger umschriebene Bezirke der Leber beschränkt bleibt. Dabei kann der klinische Befund weitgehend mit dem einer diffusen Lebererkrankung übereinstimmen und zu Fehlschlüssen Veranlassung geben. So kann z. B. eine ikterische, mit Lebervergrößerung einhergehende Erkrankung in höherem Alter unter entsprechender Beteiligung des Allgemeinzustandes, wie allgemein angenommen wird, ein Leberkarzinom oder eine Metastasenleber wahrscheinlich machen, sie kann aber auch durch eine protrahierte akute Hepatitis verursacht sein wie wir es in den letzten Jahren mehrfach erlebt haben. Finden sich dann noch bei der Palpation hockrige oder knollige Vorwölbungen, so wird bei solchen älteren Menschen der Verdacht auf ein Karzinom um so reger, obwohl es sich auch nur um eine fortgeschrittene Cirrhose handeln kann. Ein ähnliches klinisches Bild kann auch durch einen Echinokokkus der Leber hervorgerufen sein, ja selbst bei Abscessen der Leber bestehen, wenngleich dabei das Verhalten des Fiebers, das auch bei Karzinomen vorkommt, mehr an cholangitische Prozesse oder eine biläre Cirrhose denken läßt. Finden sich nur umschriebene Vorwölbungen der Leberkontur und nicht diffuse Vergrößerungen der Leber, so wird eine derartige zirkumskripte Lebererkrankung wahrscheinlicher erscheinen, wobei das Verhalten des Allgemeinzustandes klinisch entscheidend sein muß, ob man eine maligne oder benigne Veränderung in Betracht zieht. Der klinische Untersuchungsbefund wird aber im allgemeinen nur eine ungefähre Vermutung erlauben und zwingend zu einer speziellen Untersuchung nötigen.

Die Serumlabilitätsproben lassen einen bei solchen reinen, zumal beginnenden Fällen in jedem Fall im Stich. Sie fallen durchweg normal aus. Aber auch dieser negative Ausfall kann schon eine Sicherung der Diagnose bedeuten, da er anzeigt,

gründe die mehr oder weniger ausgedehnt nur in einzelnen Cysten 2 Stete oder auch ein vielkammriges System dünnwandiger mit Flüssigkeit gefüllter Hohlräume darstellen. Daß diese Cystenleber nicht immer ein gleichmäßiges Aussehen von gleichbleibender Intensität darstellt sondern auch einen fortwährend wechselnden Charakter wie andere gutartige Geschwulstbildungen annehmen kann, ist schon bei der Beobachtung der 1949 laparoskopisch keine Cystenbildung im Leberparenchym aufwies und auch histologisch noch keinen Hinweis auf sichere Cystenbildung in beiden Leberlappen ergab. Die Autopsie einen ausgedehnten Befund vielkammeriger Cysten ergab.

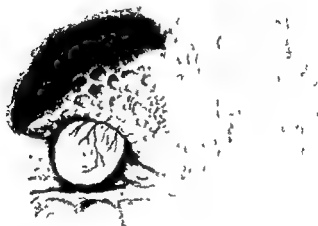


Abb. 49 Laparoskopisches Bild einer Cystenleber

Vielfach wird ein solcher Tumor nur zufällig im Zuge einer Allgemeinuntersuchung wegen andersartiger Krankheitszustände entdeckt. Der Patient ist von seiner Leber her in keiner Weise beeinträchtigt und weiß nichts davon, daß er eine solche Geschwulst hat. Nur bei zunehmendem Wachstum kann es, sobald der Tumor erhebliche Größe annimmt, zu einem Spannungsgefühl im Oberbauch kommen, das den Kranken zum Arzt führt.

Klinisch findet sich dann eine mehr oder weniger große umschriebene Vorwölbung oder Buckelung der Leberoberfläche oder des Leberrandes, während die umgebenden Leberpartien sich durchaus normal und weich anfühlen. Natürlich entgehen Geschwulste, die die übrigen Leberabschnitte befallen haben, dem Al-

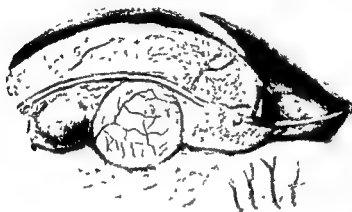


Abb. 47 Hamangiom der Leber

nischen Nachweis und können nur bei einer Laparoskopie oder Laparotomie zufällig in Erscheinung treten. Umschriebene Vorwölbungen an der oberen Begrenzung der Leberoberfläche können bei der röntgenologischen Untersuchung als Ausstülpung des Zwerchfellschattens entdeckt werden. Mit Ausnahme dieser umschriebenen Formveränderung der Leber finden sich keinerlei klinische Erscheinungen, die eine Beteiligung des Leberparenchyms hinweisen, ein Befund, der diagnostisch entscheidend ins Gewicht fallen wird.

Das laparoskopische Bild eines diffusen Hamangioms der Leber gibt wieder

Eine spezielle Therapie solcher gutartigen Geschwulste kommt nicht in Betracht. Ein chirurgisches Vorgehen dürfte nur ausnahmsweise angebracht sein, wie bei Leberadenomen, die zur Stieldrehung geführt haben, was äußerst selten vorkommt.

Die Cystenleber kommt relativ häufiger vor als die gutartigen Geschwulste. Sie kann laparoskopisch zur Beobachtung gebracht werden (Kallmann). Es handelt sich um eine kongenitale Veränderung, die oft mit Cystennieren kombiniert ist. Diesen Cystenbildungen liegen embryonale Entwicklungsstörungen zugrunde.

gründe die mehr oder weniger ausgedehnt nur in einzelnen Cysten auftreten oder auch ein vielkammeriges System dünnwandiger mit Flüssigkeit gefüllter Hohlräume darstellen. Daß diese Cystenleber nicht immer eine Veränderung von gleich bleibender Intensität darstellt sondern auch einen fortschreitenden Charakter wie andere gutartige Geschwulstbildungen annehmen kann beweist ein Fall meiner Beobachtung der 1949 laparoskopisch keine Cystenbildung der Leberoberfläche aufwies und auch histologisch noch keinen Hinweis darauf bot aber 1952 eine jetzt sichere Cystenbildung in beiden Leberlappen erkennen ließ und 1954 bei der Autopsie einen ausgedehnten Befund vielkammeriger Cysten aufwies die allerdings

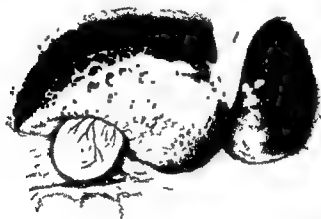


Abb. 48 Laparoskopisches Bild einer Cystenleber

mehr die tieferen Leberabschnitte betraf während erst im Laufe der Jahre die Cystenbildung die Leberoberfläche erreichte. Der Tod des betreffenden Patienten erfolgte jedoch nicht auf Grund des Leberleidens sondern an Uramie infolge ausgedehnter Cystenbildung.

Klinisch bleibt die Cystenleber meist völlig unauffällig. Es kann aber auch hier zu Beschwerden und Druckgefühl im Oberbauch kommen wenn die Cysten ein bestimmtes Maß erreichen und zur diffusen Vergrößerung des Organs führen. Isoherte Cysten werden kaum bei der Palpation zu fühlen sein eher schon Nester von Cystenkonglomeraten die dann den Verdacht auf einen Tumor erwecken. Klinische Erscheinungen sonstiger Art können nur eintreten wenn sekundäre und mit der Grundkrankheit nicht zusammenhängende Störungen dazukommen.

Das laparoskopische Bild einer Cystenleber gibt Abb. 48 wieder.

Eine therapeutische Beeinflussung einer Cystenleber kann nicht in Frage kommen da es sich um eine kongenitale Bildung handelt.

Vielfach wird ein solcher Tumor nur zufällig im Zuge einer Allgemeinuntersuchung wegen andersartiger Krankheitszustände entdeckt. Der Patient ist von seiner Leber her in keiner Weise beeinträchtigt und weiß nichts davon, daß er eine solche Geschwulst hat. Nur bei zunehmendem Wachstum kann es, sobald der Tumor erhebliche Größe annimmt, zu einem Spannungsgefühl im Oberbauch kommen, das den Kranken zum Arzt führt.

Klinisch findet sich dann eine mehr oder weniger große umschriebene Vorwölbung oder Buckelung der Leberoberfläche oder des Leberrandes während die umgebenden Leberpartien sich durchaus normal und weich anfühlen. Natürlich entgehen Geschwülste, die die übrigen Leberabschnitte befallen haben, dem kli-

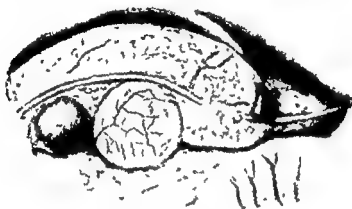


Abb. 47. Hemangiom der Leber

nischen Nachweis und können nur bei einer Laparoskopie oder Laparotomie auf Frischemweg treten. Umschriebene Vorwölbungen an der oberen Begrenzungsfläche der Leberoberfläche können bei der röntgenologischen Untersuchung als Abszesse des Zwerchfellschnitts entdeckt werden. Mit Ausnahme dieser Formveränderung der Leber finden sich keinerlei klinische Erscheinungen. Eine Beteiligung des Leberparenchyms hinweisen, ein Befund, diagnostisch entscheidend ins Gewicht fallen wird.

Das laparoskopische Bild eines diffusen Hemangioms der Leber wird

Line spezielle Therapie solcher gutartigen Geschwülste. Ein chirurgisches Vorgehen dürfte nur ausnahmsweise bei Leberadenomen, die zur Stieldrehung geführt haben.

Die Cystenleber kommt relativ häufiger vor als die Leber, die laparoskopisch zur Beobachtung gebracht wird. Sie ist meist eine kongenitale Veränderung, die oft kommt. Diesen Cystenbildungen liegen embry-

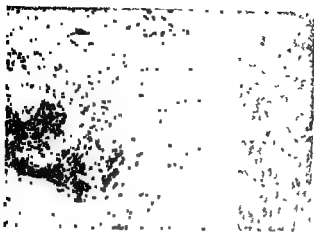


Abb 49b Auf dem Boden einer Cirrhose hat sich

n e't

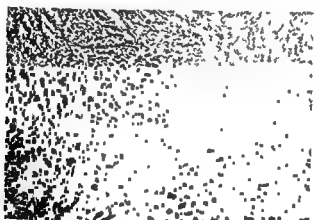


Abb 49c Im Bildabschnitt rechts unten Lebergewebe, links

Abb 49a zeigt den makroskopischen Sektionsbefund eines solchen auf dem Boden einer Cirrhose entstandenen Leberkarzinoms. Bei dem Patienten war schon 1 Jahr vorher klinisch und laparoskopisch eine hypertrophische Lebercirrhose festgestellt worden, ohne daß sich damals schon ein Karzinom nachweisen ließ. Die cirrhotischen Veränderungen fanden sich auch bei der Sektion nicht gleichmäßig verteilt, sondern am stärksten ausgebildet in der Umgebung der karzinomatös veränderten Stellen, was eindeutig auf den Ausgangspunkt des Karzinoms hinweist. Die beiden histologischen Bilder zeigen sehr schon das Nebeneinander von cirrhotisch umgebautem und bereits

tumoriertem Leberparenchym (Abb 49b und c)

2. Bosartige Geschwulste

a) Die primären Lebergeschwulste

Das *primäre Leberkarzinom* wird als sehr selten bezeichnet. Nach ausgedehnten Statistiken europäischer und amerikanischer Autoren beträgt die absolute Häufigkeit nach der Zahl aller Autopsien 0,13%, die relative (Verhältnis zu den übrigen Krebsen) 1,2% (Kohn). In Asien und Afrika scheint das primäre Leberkarzinom wesentlich häufiger vorzukommen, eine Tatsache, die teils auf vorausgehende Ernäh-



Abb 49a Primäres Leberkarzinom

runngschaden, teils auch, speziell in Ostasien, auf das häufige Befallensein mit Leberparasiten (*Distomum spatulatum*, *Clonorchis sinensis*) bezogen wird. Nach Berman ist der primäre Leberkrebs bei den farbigen Rassen 40mal häufiger als bei Europäern, was auch japanische Angaben (Nakamura) bestätigen. Auffällig ist das bevorzugte Befallensein des männlichen Geschlechts. Es sind auch Fälle von primärem Leberkrebs bei Kindern beschrieben worden, im allgemeinen ist jedoch ein Befallensein unter einem Lebensalter von 40 Jahren extrem selten. Erst Menschen in mittleren und höheren Jahren erkranken an primärem Leberkrebs.

Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß sich das primäre Leberkarzinom enorm häufig mit Lebercirrhose kombiniert findet. Es kann bei der Lebercirrhose im Anschluß an den Leberumbau zu atypischen Proliferationsvorgängen kommen, die in eine karzinomatöse Umwandlung übergehen.

wird. Man wird also nur einen völlig negativen Anfall der primären Lebergeschwulste feststellen können.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Diagnose des primären Leberkarzinoms auf die allergrößten Schwierigkeiten stößt. Die Differentialdiagnose ist daher nicht anders. Wohl sieht man gelegentlich Karzinome, die oberflächlich kraterförmige Einziehungen zeigen, was aber nicht beweist, daß es sich um ein primäres Leberkarzinom handelt. Meistens weist der sich bei der Autopsie als primäres Leberkarzinom heraus, wenn man einfach sehen die Veränderungen genau so aus wie bei einem sekundären Leberkarzinom.



Abb. 50 Primäres Leberkarzinom

logische Anatom kann aus dem Punktzylinder nicht immer erkennen, ob es sich um einen primären oder sekundären Leberkrebs handelt. Innerhalb ist es notwendig, die Differentialdiagnose zwischen einer Lebercirrhose und einem Leberkarzinom weiter zu stellen.

Primäre Sarkome und Endotheliome der Leber sind außerordentlich selten. Ein Fall von Retothelsarkom, das nach einer vor langen Jahren vorausgegangenen Thorotrastinjektion auftrat und als Folge radioaktiver Strahlung anzusehen war, wurde von McMahon u. Mitarb. beschrieben. Klinisch ist die Diagnose nie exakt zu stellen, höchstens laparoskopisch mit gezielter Punktion.

b) Die sekundären Lebergeschwulste

Der sekundäre Leberkrebs, die Karzinommetastase in der Leber, ist die bei weitem häufigste Krebserkrankung der Leber. Sie kommt ungleich häufiger vor

Es kommen nicht so selten Cirrhosen zur Beobachtung, bei denen sich bei der Autopsie neben dem üblichen cirrhotischen Befund diese beginnenden karzinomatösen Umwandlungen eben im Beginn nachweisen lassen, ohne daß es schon zu einem makroskopisch sichtbaren Leberkarzinom gekommen ist. Das frühere Einteilungsprinzip, nach dem das atypische Wachstum entweder von den Leberepithelen (Hepatom) oder den Gallengangsepithelen (Cholangiom) ausgeht, ist nach Köhn nicht mehr berechtigt. Köhn schlägt folgende Einteilungsordnung vor: 1. Die hepatomartigen (hepatozellulären) Leberkrebnisse, 2. die undifferenzierten Leberkrebnisse, die im histologischen Bild kleinzellig, groß bis groteskzellig oder „hypernephroid“ sein können, und 3. die Leberkrebnisse mit fibrosem Stroma. Rösle berechnet die Zahl der Leberkarzinome auf 3% aller Cirrhosen, Köhn nach neueren Statistiken auf 9–12%. Wenn man aber umgekehrt das gleichzeitige Vorkommen von Cirrhose und Leberkarzinom berechnet, so kommt man auf 60–80% aller Karzinome, die gleichzeitig eine Cirrhose aufweisen. Diese Tatsache ist von Wichtigkeit für die Beurteilung des klinischen Befundes, wie gleich zu besprechen sein wird. In einem Teil der Fälle — man rechnet mit 42–66% — kommt es zu Metastasen, vorwiegend in den Lungen und den regionalen Lymphknoten, aber auch in Rippen und Wirbelknochen, seltener in Gehirn und Nieren (Walther).

Klinisch kann ein primäres Leberkarzinom dieselben Erscheinungen machen wie eine fortgeschrittene Lebercirrhose, was bei der häufigen Entstehung auf dem Boden einer Lebercirrhose durchaus verständlich ist. Infolgedessen kann es mit der üblichen Untersuchungstechnik unmöglich sein, eine sichere Diagnose zu stellen. Nahegelegt wird der Verdacht auf einen primären Leberkrebniss, wenn sich in kurzer Zeit ein rasch zunehmender Verfall mit Schwäche, Gewichtsabnahme und Kachexie einstellt, was allerdings auch in den Endstadien der atrophischen Lebercirrhose zu beobachten ist. Die Kranken klagen über unbestimmte Schmerzen und Druckgefühl im rechten Oberbauch, manchmal auch in die rechte untere Brustseite ausstrahlend. Gelegentlich können allerdings diese Schmerzen so heftige Grade annehmen, daß die Kranken dauernd Narkotica benötigen. Der Appetit liegt ganz darnieder. Bei der Untersuchung findet man eine meist beträchtlich vergrößerte Leber mit harter, manchmal steinharter Beschaffenheit. Die Oberfläche kann wie bei der Cirrhose grob gehockert sein und mehr oder weniger große Vorwölbungen und Buckel aufweisen, wobei natürlich nicht zu entscheiden ist, ob sie auf Tumormassen oder auf eine Cirrhose als Grundkrankheit zurückzuführen sind. Manchmal kann aber die Leberoberfläche ganz glatt sein, wenn die Tumormassen intrahepatisch gelegen sind und die Oberfläche noch nicht erreicht haben. Die Milz kann vergrößert sein, wobei auch wieder nicht zu entscheiden ist, ob diese Vergrößerung durch eine Cirrhose bedingt oder auf das Krebsleiden zu beziehen ist. Ikterus besteht zum mindesten in den Anfangsstadien nicht, er kann sich aber mit dem Fortschreiten des Leidens einstellen und in den Endstadien hohe Grade erreichen, je nach der Beteiligung des restierenden Lebergewebes. Auch Portalkreislaufstörungen mit Erweiterung der Bauchvenen, Ascites und Blutungsneigung in den Darmkanal können sich einstellen, was die Abgrenzung gegenüber einer Cirrhose ungemein erschwert. Dasselbe trifft zu, wenn bei Vorliegen eines Verdachts auf primären Leberkrebniss positive Ausfall von Leberfunktionsprüfungen wie bei einer Cirrhose gefunden

wird. Man wird also nur einen völlig negativen Anfall derartiger Punktionsergebnisse werten können.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Diagnose von primärem Leberkarzinom auf die allergrößten Schwierigkeiten stößt. Die Differentialdiagnose ist in der Laparoskopie nicht anders. Wohl sieht man gelegentlich Leberkarzinome, die an der Oberfläche kraterförmige Einziehungen zeigen, wie z. B. in Abb. 50. Aber meist der sich bei der Autopsie als primäres Leberkarzinom herausstellt. In der Laparoskopie sehen die Veränderungen genau so aus wie bei einer Leberzirrhose.



Abb. 50 Primäres Leberkarzinom

Ein klinischer Anatom kann aus dem Punktzylinder nicht immer erkennen, ob es sich um einen primären oder sekundären Leberkrebs handelt. Immerhin ist bei der Differentialdiagnose zwischen einer Leberzirrhose und einem Leberkarzinom weiteres zu stellen.

Primäre Sarkome und Endotheliome der Leber sind außerordentlich selten. Ein Fall von Retiothelsarkom, das nach einer vor langen Jahren vorausgegangenen Thorotrastinjektion auftrat und als Folge radioaktiver Strahlung anzusehen war, wurde von McMahon u. Mitarb. beschrieben. Klinisch ist die Diagnose nie exakt zu stellen, höchstens laparoskopisch mit gezielter Punktion.

b) Die sekundären Lebergeschwulste

Der sekundäre Leberkrebs, die Karzinommetastase in der Leber, ist die bei weitem häufigste Krebserkrankung der Leber. Sie kommt ungleich häufiger vor

Es kommen nicht so selten Cirrhosen zur Beobachtung, bei denen sich bei der Autopsie neben dem üblichen cirrhotischen Befund diese beginnenden karzinomatösen Umwandlungen eben im Beginn nachweisen lassen, ohne daß es schon zu einem makroskopisch sichtbaren Leberkarzinom gekommen ist. Das frühere Einteilungsprinzip, nach dem das atypische Wachstum entweder von den Leberepithelien (Hepatom) oder den Gallengangsepithelien (Cholangiom) ausgeht, ist nach Kohn nicht mehr berechtigt. Kohn schlägt folgende Einteilungsordnung vor: 1 Die hepatomartigen (hepatozellulären) Leberkrebs, 2 die undifferenzierten Leberkrebs, die im histologischen Bild kleinzellig, groß- bis groteskzellig oder „hypernephroid“ sein können, und 3 die Leberkrebs mit fibrosem Stroma. Rosslé berechnet die Zahl der Leberkarzinome auf 3% aller Cirrhosen, Kohn nach neueren Statistiken auf 3—12%. Wenn man aber umgekehrt das gleichzeitige Vorkommen von Cirrhose und Leberkarzinom berechnet, so kommt man auf 60—80% aller Karzinome, die gleichzeitig eine Cirrhose aufweisen. Diese Tatsache ist von Wichtigkeit für die Beurteilung des klinischen Befundes, wie gleich zu besprechen sein wird. In einem Teil der Fälle — man rechnet mit 42—68% — kommt es zu Metastasen, vorwiegend in den Lungen und den regionalen Lymphknoten, aber auch in Rippen und Wirbeln, seltener in Gehirn und Nieren (Walther).

Klinisch kann ein primäres Leberkarzinom dieselben Erscheinungen machen wie eine fortgeschrittene Lebercirrhose, was bei der häufigen Entstehung auf dem Boden einer Lebercirrhose durchaus verständlich ist. Infolgedessen kann es mit der üblichen Untersuchungstechnik unmöglich sein, eine sichere Diagnose zu stellen. Nahegelegt wird der Verdacht auf einen primären Leberkrebs, wenn sich in kurzer Zeit ein rasch zunehmender Verfall mit Schwäche, Gewichtsabnahme und Kachexie einstellt, was allerdings auch in den Endstadien der atrophischen Lebercirrhose zu beobachten ist. Die Kranken klagen über unbestimmte Schmerzen und Druckgefühl im rechten Oberbauch, manchmal auch in die rechte untere Brustseite ausstrahlend. Gelegentlich können allerdings diese Schmerzen so heftige Grade annehmen, daß die Kranken dauernd Narkotica benötigen. Der Appetit liegt ganz darnieder. Bei der Untersuchung findet man eine meist beträchtlich vergrößerte Leber mit harter, manchmal steinharter Beschaffenheit. Die Oberfläche kann wie bei der Cirrhose grob gehockert sein und mehr oder weniger große Vorwölbungen und Buckel aufweisen, wobei natürlich nicht zu entscheiden ist, ob sie auf Tumormassen oder auf eine Cirrhose als Grundkrankheit zurückzuführen sind. Manchmal kann aber die Leberoberfläche ganz glatt sein, wenn die Tumormassen intrahepatisch gelegen sind und die Oberfläche noch nicht erreicht haben. Die Milz kann vergrößert sein, wobei auch wieder nicht zu entscheiden ist, ob diese Vergrößerung durch eine Cirrhose bedingt oder auf das Krebsleiden zu beziehen ist. Ikterus besteht zum mindesten in den Anfangsstadien nicht, er kann sich aber mit dem Fortschreiten des Leidens einstellen und in den Endstadien hohe Grade erreichen, je nach der Beteiligung des restierenden Lebergewebes. Auch Portalkreislaufstörungen mit Erweiterung der Bauchvenen, Ascites und Blutungsneigung in den Darmanal können sich einstellen, was die Abgrenzung gegenüber einer Cirrhose ungemein erschwert. Dasselbe trifft zu, wenn bei Vorliegen eines Verdachts auf primären Leberkrebs ein positiver Ausfall von Leberfunktionsprüfungen wie bei einer Cirrhose gefunden

wird. Man wird also nur einen völlig negativen Ausfall derartiger Proben diagnostisch werten können.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Diagnose des primären Leberkarzinoms auf die allergrößten Schwierigkeiten stößt. Dies ist auch bei der Laparoskopie nicht anders. Wohl sieht man gelegentlich Karzinome, die an der Leberoberfläche kraterförmige Einziehungen zeigen, wie es der Fall der Abb. 50 aufweist, der sich bei der Autopsie als primäres Leberkarzinom entpuppte, aber vielfach sehen die Veränderungen genau so aus wie Krebsmetastasen. Auch der patho-



Abb. 50 Primäres Leberkarzinom

logische Anatom kann aus dem Punktzylinder nicht immer erkennen, ob es sich um einen primären oder sekundären Leberkrebs handelt. Immerhin ist biotisch die Differentialdiagnose zwischen einer Lebercirrhose und einem Leberkrebs ohne weiteres zu stellen.

Primäre Sarkome und Endotheliome der Leber sind außerordentlich selten. Ein Fall von Retothelsarkom, das nach einer vor langen Jahren vorausgegangenen Thorotrastinjektion auftrat und als Folge radioaktiver Strahlung anzusehen war, wurde von McMahon u. Mitarb. beschrieben. Klinisch ist die Diagnose nie exakt zu stellen, höchstens laparoskopisch mit gezielter Punktion.

b) Die sekundären Lebergeschwulste

Der sekundäre Leberkrebs, die Karzinommetastase in der Leber, ist die bei weitem häufigste Krebserkrankung der Leber. Sie kommt ungleich häufiger vor

als der primäre Leberkrebs. Die Tochtergeschwülste entstehen durch Verschleppen von Zellen aus primären Karzinomen des Magendarmkanals, der Speiseröhre, des Pankreas, des Colons und des Rectums. Auch Uterus-, Ovarial-, Prostata-, Mamma- oder Nierenkarzinome können, ebenso wie Bronchialkarzinome, in der Leber Metastasen machen. Etwa ein Viertel aller bösartigen Geschwülste führen zu Tochtergeschwülsten in der Leber. Besonders häufig treten diese bei den Geschwülsten auf, deren Primärsitz im Quellgebiet der Pfortader liegt. Häufig ist der linke Leberlappen entsprechend dem Gefäßgebiet von der Vena mesenterica superior her vorwiegend befallen. Ferner können Magen- oder Gallenblasenkarzinome kontinuierlich in das Leberbett einwuchern. Seltener kommt es zu einer Ausbreitung auf dem Lymphwege oder unmittelbarem Fortwachsen eines Krebses in der Pfortader (Krebsthrombose). Gewöhnlich tritt der sekundäre Leberkrebs in Form einzelner umschriebener harter Krebsknoten auf, die als weißliche Gebilde an der Leberoberfläche festzustellen sind und sie meist in verschiedener Größe hügelig überragen. Es kann dabei gelegentlich, ebenso wie beim primären Leberkrebs, zu einer Dellenbildung (Krebsnabel) kommen, die durch zentrale Erweichung der schlecht durchbluteten Tumorknoten entsteht. Seltener findet sich ein diffus infiltrierendes Wachstum. Mit zunehmendem Wachstum der Tumoren vergrößert sich die Leber meist ungleichmäßig und wird hart, wobei eine diffuse Hockerung der Leberoberfläche und des Leberrandes zustande kommt, der meist kleinere und größere Vorbuckelungen erkennen läßt.

Klinisch wird häufig das Vorhandensein von Lebermetastasen nur durch Zufall entdeckt, da erst relativ spät subjektive Beschwerden auftreten. Jedoch müssen eine zunehmende Gewichtsabnahme und Klagen über zunehmende körperliche Schwäche und Leistungsunfähigkeit den Gedanken an Krebsmetastasen aufkommen lassen. Die Diagnose kann allerdings leicht sein, wenn schon ein Primärtumor an anderen Organen festgestellt ist und es nur darauf ankommt, an der Leber festgestellte Veränderungen auf diesen zu beziehen. Nicht selten ist aber der primäre Krebs so wenig ausgedehnt, daß er sich der genauen Feststellung entzieht. In solchen Fällen kann es ohne Biopsie schwierig sein, eine Metastasenleber mit Sicherheit festzustellen. Es kann die Leber wie bei anderen chronischen Lebererkrankungen nur mäßig vergrößert und dabei gleichmäßig verhärtet sein. Erst bei weiterem Fortschreiten des Leidens und zunehmender Gewichtsabnahme machen sich bei stärkerer Vergrößerung der harten Leber einzelne grobe Vorbuckelungen und Hocker geltend, wobei eine im allgemeinen grobere Hockerung als bei der Lebercirrhose zu bemerken ist. Jedoch können auch diese Unterschiede nicht so erheblich sein, daß sie eine differentialdiagnostische Bedeutung erlangen. Die Milz ist, im Gegensatz zur Cirrhose, nie vergrößert. Ikterus fehlt in den Frühstadien, er tritt aber vermehrt im weiteren Verlauf, manchmal sogar in wenigen Tagen, zunehmend auf, wenn durch das Wachstum der Krebsknoten der Gallenabfluß, sei es extra- oder intrahepatisch oder durch gleichzeitiges Wachstum von Lymphknotenmetastasen an der Leberpforte, zunehmend behindert wird. Viel häufiger ist der Ikterus durch toxische Beteiligung des Leberparenchyms im Verlaufe des Krebsleidens bedingt. Es kann auf dieser Grundlage zu plötzlichem Übergang in akute Leberatrophie und Tod im Coma hepaticum kommen. Fieberschübe als Zeichen toxischen

Geschiehens sind in diesen späteren Stadien infolge des Zerfalls des karzinomatösen Gewebes nicht selten.

Während im Frühstadium die Funktion des Leberparenchyms voll erhalten ist und Leberfunktionsprüfungen noch normal ausfallen, macht sich beim Übergang in ein diffuses Leberleiden infolge sekundärer Parenchymschädigung ein zunehmendes Positivwerden zahlreicher Funktionsproben mit Erweißverschiebungen geltend. Durch ein Übergreifen der Geschwulstknoten auf die Pfortader kann es zu Fortalkreislaufstörungen mit Ausbildung eines kollateralkreislaufs in den Bauchvenen und Ascites kommen. Der letztere kann auch durch gleichzeitiges Auftreten einer Peritonealkarzinose entstanden sein. Im Punkt des Ascites treten dann oft sog. Siegelringzellen mit einer fast die ganze Zelle erfüllenden Vakuolenbildung auf, wobei ein Rest des Protoplasmas randständig nach Art des Petschafts eines



Abb. 51 Metastasenleber

Siegelringes erhalten bleibt. Ihre diagnostische Bedeutung darf nicht überbewertet werden. Für die Cytodiagnostik eines karzinomatösen Ascites ist wesentlich der Nachweis von Krebszellverbänden.

Eine entscheidende Bedeutung für die Erkennung einer Metastasenleber kommt der Laparoskopie zu. Sie kann mit einem Blick die bis dahin bestehenden diagnostischen Schwierigkeiten beheben. Man sieht an der Oberfläche einzelne oder multiple Knoten von weißlicher sich von der übrigen Farbe der Leber abhebender meist scharf abgegrenzter Farbtonung. Gibt sich in der makroskopischen Befund eine eindeutige Klarung, so kann in Zweifelsfällen die gezielte Punktion in der histologischen Untersuchung den Beweis erbringen. Ich habe nur in einem einzigen Falle eine Täuschung erlebt, in dem es sich um einen diffus infiltrierenden Krebs handelte. In diesem Falle war aber das Punktionsergebnis beweisend. Es ist verständlich, daß die blinde Punktion in Fällen von Krebsmetastasen nicht zu einem ausschlaggebenden Resultat führen kann, weil man bei einzeln auftretenden Knoten Gefahr läuft, nur normales Lebergewebe zu erreichen. Das typische Bild einer Metastasenleber gibt Abb. 51 wieder.

Ist an irgendeiner Stelle ein Primarkrebs festgestellt, so kann es für den Chirurgen wesentlich sein, ob in der Leber schon Metastasen vorliegen und eine Operation

Aussicht auf Erfolg verspricht. In solchen Fällen kann die Laparoskopie die Sachlage eindeutig klären, auch wenn von seiten der Leber kein direkter Verdacht besteht. Abgesehen von dem Verhalten der Leber ist es in manchen Fällen auch mit der Laparoskopie möglich, Karzinome des Magens oder der Gallenblase oder auch Metastasen am Peritoneum zu erkennen.

Sarkometastasen entwickeln sich besonders im Anschluß an primäre *Melanosarkome* der Chorioidea des Auges oder sarkomatos degenerierte *Naevi pigmentosi* der Haut. Bis zur Metastasierung in der Leber können viele Jahre vergehen. Ich habe einen Fall beobachtet, bei dem erst 9 Jahre nach der Operation eines *Melanosarkoms* in der Chorioidea Metastasierung in der Leber auftrat. Bei *Melano*



Abb 52 Melanosarkom der Leber (Farbfoto)

sarkomen kann es zu enormen Vergrößerungen der Leber kommen, so daß der Leberrand bis zum Darmbeinkamm, ja bis zur Symphyse herabreicht. Dabei ist die Leberoberfläche knollig und vielfach steinhart. Bei Verdacht auf Melanosarkom ist der Melaninnachweis im Urin mittels der *Thormaelehnschen* Probe angezeigt.

Die Abb 52 zeigt das makroskopische und Abb 53 das histologische Bild der Leber eines Patienten, der uns von außerhalb zur ambulanten Vornahme einer Laparoskopie eingewiesen worden war, da die bisher durchgeführten Untersuchungen keine Klärung der Diagnose ermöglicht hatten. Makroskopisch fanden sich in der sonst normal erscheinenden Leberoberfläche in beiden Lappen mehrere stecknadel bis linsengroße schwarzgrüne, nicht ganz regelmäßig begrenzte, nicht erhabene Flecken, die sofort die Diagnose Melanom ermöglichten. Die histologische Untersuchung bestätigte den makroskopischen Befund. Bei der nun veranlaßten Durchführung der *Thormaelehnschen* Probe zeigte sich ein positiver Ausfall.

Auch Sarkometastasen von primären Sarkomen anderer Organe, besonders des Knochensystems, kommen vor und zeigen ein ähnliches Bild. Primäre *Hyper*

nephrome, ausgehend von Keimversprengungen vom Nebennierenrindengewebe, sind sehr selten, häufiger jedoch Metastasen von Hypernephromen.

Die *Therapie* der Lebergeschwulste kann nur symptomatisch sein und wird sich im allgemeinen auf die Schmerzlinderung beschränken. Röntgenbestrahlungen sind zu widerraten, da dadurch nur eine weitere Schädigung des noch funktionierenden Lebergewebes zu befürchten ist. Bei karzinomatosem Ascites speziell bei Peritonealkarzinose kann man einen Versuch mit intraascitaler Instillation von radioaktivem Gold machen, aber auch damit ist bestenfalls eine Verlangsamung des

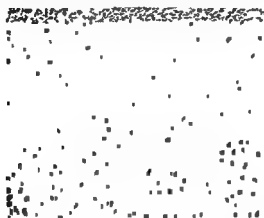


Abb. 53 Die gezielte Punktion I bestätigt die Diagnose Melanom Metastasen

Verlaufs zu erreichen, ohne daß damit das unerbittliche Ende verhindert wird. Fälle von operativer Heilung durch Resektion besonders günstig gelegener primärer Leberkarzinome sind von amerikanischen Autoren berichtet worden. Bei der Größe des Eingriffs und der Seltenheit einer solchen günstigen Konstellation wird man sich nur selten zu diesem Vorgehen entschließen können.

B Der Leberabsceß

Abgesehen von primären Leberabscessen durch Verletzungen oder Vereiterung traumatisch entstandener Hämatoome entstehen Leberabscesse stets sekundär als eitrige Metastasen eines in anderen Organen sich abspielenden eitrigen Prozesses. Entererreger können durch die Blutbahn oder durch die Gallenwege in die Leber verschleppt sein. Am häufigsten dürfte eine Cholangitis bzw. Cholangiohepatitis zum Übertritt von Keimen in das Lebergewebe und zur Ausbildung von Abscessen führen. Der Weg über die Pfortader kommt bei allen entzündlichen Erkrankungen ihres Quellgebietes in Betracht, in erster Linie bei Appendicitis, weiterhin bei ulzeröser Colitis, nicht selten bei Colonkarzinom, seltener bei Ulcus ventriculi, infiziertem Magenkarzinom, eitrigen Erkrankungen der weiblichen Genitalorgane.

und auch bei primären Pankreas- oder Milzabscessen. Beim Neugeborenen kommt außerdem als Quellgebiet für metastatische Leberabscesse auch die infizierte Nabelwunde in Betracht. Für die Entstehung von Leberabscessen auf dem Wege über die Pfortader nimmt man an, daß infizierte Thromben aus dem Pfortaderquellgebiet in die sich in der Leber verzweigenden Pfortaderäste verschleppt werden. Aber auch die Pylephlebitis selbst kann zum Absceß führen. Ein retrograder Transport von Keimen über die Lebervenen, z. B. nach Otitis media, Harnabsceß oder Tonsillitis mit Jugularvenenthrombose, ist möglich, wenn auch selten. Über den Weg der Leberarterie entstandene Leberabscesse sind ebenfalls selten. Sie treten als Begleiterscheinung septischer Erkrankungen, besonders nach ulzeröser Endokarditis, auf. Meist bleiben sie bei der Schwere der Allgemeinerkrankung unerkannt und werden zumeist erst bei der Autopsie entdeckt. In den tropischen Ländern spielt der Amobenabsceß eine überragende Rolle. Die Häufigkeit von Abscessen nach Amöbenruhr wird in den Gegenden, in denen diese heimisch ist, auf 5—6% geschätzt. Aber auch in unseren Breiten muß man mit der Möglichkeit eines Amobenabscesses rechnen. Ein Amobenabsceß kann noch nach Jahren nach einer durchgemachten Amöbenruhr auftreten, wie zahlreiche Erfahrungen der Tropenmedizin erweisen. Nicht nur Menschen, die sich früher in den Tropen aufhielten, sondern auch die vielen, die während des letzten Weltkrieges Amöbenruhr durchgemacht haben und unerkannt noch Amöben beherbergen, sind der Gefahr des sekundären Leberabscesses ausgesetzt.

In einer neueren Zusammenstellung von Bourne, die 67 Fälle von Leberabscessen innerhalb der Literatur von 10 Jahren umfaßt, wird ausgeführt, daß das Vorkommen isolierter Einzelabscesse in der Leber doppelt so häufig ist wie das von multiplen Abscessen. Vielfach bleibt die Ursache unklar. Nur in 14 Fällen seiner Zusammenstellung war eine Appendicitis als Ausgangspunkt anzusehen, in 6 Fällen eine Gallenwegsinfektion, in 6 Fällen Magengeschwüre, in je 2 Fällen Pankreatitis, thrombosierte Hämorrhoiden und Diverticulitis. In Einzelfällen je einmal eitrige Infektion einer einfachen Cyste, Narben nach Amobenabsceß und traumatisches Hämatom.

Klinisch können solitare oder auch multiple Abscesse vorliegen, ohne irgendwelche nennenswerten Symptome oder auch Beschwerden hervorzurufen. Auch können dabei Fieber, Leukocytose und alle anderen unspezifischen Reaktionen fehlen. Es kann auch, wenn der Ausgangspunkt der Erkrankung festzustellen ist, ein völlig symptomloses Intervall bestehen, bis der Absceß sich bemerkbar macht. So kann z. B. erst nach Wochen oder gar Monaten ein Absceß nach einer Appendixoperation nachzuweisen sein, wie oben schon für den Amobenabsceß betont wurde. Ein solcher Absceß wird sich dann erst bemerkbar machen, wenn er solitär oder multipel in seinem Wachstum zunimmt und ein Tiefertreten des unteren Leberlappens oder ein Hochdrängen des Zwerchfells zur Folge hat. Selten wird er als isolierte Vorwölbung schon tastbar sein. In diesen Fällen wird erst allmählich der septische Charakter der Erkrankung in Erscheinung treten. Viel häufiger ist allerdings, daß ein Leberabsceß schon früh mit remittierendem Fieber, hoher Leukocytose, starker Beschleunigung der Blutsenkung und gelegentlichen Schüttelfrösten beginnt, also den Stempel einer septischen Erkrankung trägt. So bietet also der Leberabsceß

zumal in seiner chronischen Form klinisch ein durchaus wechselhaftes Bild. Es kann auch nur hohes Fieber mit einer mäßigen Lebervergrößerung bestehen, die keine umschriebene Schmerzhaftigkeit des Organs nachweisen läßt. Ikterus gehört nicht zum Bilde des Leberabscesses, er kann aber im Verlauf der Erkrankung auftreten, wenn ein Absceß an der Unterfläche der Leber den Choleodochus komprimiert. Die Milz ist nur ausnahmsweise vergrößert. Funktionsprüfungen der Leber lassen einen im Stich, da ja genügend intaktes Leberparenchym vorliegt. Ascites kommt nur selten vor, wenn durch den Absceß eine Kompression der Pfortader erfolgt oder thrombophlebitische Prozesse im Pfortaderstamm vorliegen.

Ofters jedoch klagen die Patienten bei weiterem Wachstum der Abscesse über Druckgefühl im rechten Oberbauch und über unbestimmte Schmerzen im 8. Interkostalraum. Nur manchmal tritt eine schmerzhafte Vorbuckelung des bevorzugt bei fallenen rechten Leberlappens auf. Wenn sich hier auch noch eine Fluktuation nachweisen läßt, so ist die Diagnose so gut wie gesichert. Auch ohne diese ist eine reflektorische Kontraktur des rechten *Musculus rectus abdominis* bemerkenswert, die die Kranken veranlaßt, eine charakteristische nach rechts geknickte Haltung einzunehmen, als trügen sie ihren Absceß unterm Arm, wie es Robert Koch für den Amobenabsceß ausdrückte. Bei oberflächlichen Abscessen ist auch ein manchmal zu beobachtendes umschriebenes Hautödem am rechten Oberbauch beschrieben worden. Beim Sitz eines Abscesses an der Leberkonvexität kann es zu dyspnoischen Beschwerden und Schmerzen bei der Atmung infolge Hochdrängung des Zwerchfells kommen, ja gelegentlich zu Begleitpleuritis mit Reiben und serosem Erguß. *Bourne* gibt als charakteristisch auch den Lendenschmerz an.

Der Verlauf von Leberabscessen, zumal wenn sie multipel vorhanden sind und keine Möglichkeit operativen Vorgehens besteht, ist so gut wie immer deletär. Der Kranke geht unter den toxischen Erscheinungen eines immer mehr septisch verlaufenden Krankheitsbildes unter zunehmender Kachexie rettungslos zugrunde, da auch Antibiotica den Ablauf des lokal bleibenden Geschehens nicht immer werden verhindern können. Fälle von Spontanheilung, die berichtet werden, stellen wohl äußerste Seltenheiten dar. Bei oberflächlich liegenden Abscessen besteht die Gefahr der Perforation in die freie Bauchhöhle, in den subphrenischen oder subhepatischen Raum, ja es kann zum Durchbruch in die Pleurahöhle und selbst in das Perikard kommen. Beim Amobenabsceß erfolgen Spontanperforationen mit Vorliebe in den rechten subphrenischen Raum. Spontanheilung mit Durchbruch durch die Bronchien und Entleerung des Eiters auf diesem Wege, wie sie schon beschrieben wurde, wird ein sehr seltenes Ereignis bleiben. Die Mortalität von Leberabscessen, auch wenn sie chirurgisch angegangen werden können, wird immer noch auf 33—73% veranschlagt, während die der Abscesse, bei denen kein chirurgischer Eingriff möglich ist, auf 90—100% geschätzt wird.

Differentialdiagnostisch ist vor allem subakuten und chronischen Lebererkrankungen der Allgemeinzustand mit seinem septischen Charakter entscheidend. In den Fällen der Zusammenstellung von *Bourne* war bei $\frac{1}{3}$ der Fälle die Leber weder vergrößert noch druckempfindlich, bei $\frac{2}{3}$ machte sich jedoch röntgenologisch eine Lebervergrößerung bemerkbar. Ikterus bestand nur in $\frac{1}{4}$ der Fälle, das Verhalten der Leukocyten war durchaus wechselnd, und bei $\frac{3}{4}$ der untersuchten Fälle blieb

die Blutkultur steril. Schwierigkeiten kann besonders die Abgrenzung gegenüber einer eitrigen Cholecystitis oder Cholangitis sein, wobei daran zu denken ist, daß gerade diese beiden Krankheitszustände in Abszeßbildung übergehen können. Es ist durchaus charakteristisch, daß ein Leberabszeß lange Zeit unerkannt bleiben kann und unter den verschiedensten Fehldiagnosen läuft. Man muß also bei unklaren septischen Zuständen immer auch an den Leberabszeß denken.

Von Probepunktionen wird wegen der Gefahr einer Peritonitis dringend abgeraten, es sei denn, daß der Chirurg nach Probelaparotomie die Punktion ausführt. Aus denselben Gründen ist auch eine Laparoskopie kontraindiziert.

Die Therapie ist dann, wenn es sich um einen solitären Abszeß handelt und der genaue Sitz nachgewiesen ist, immer eine chirurgische. Liegen multiple Abscesse vor, so kommt auch ein chirurgisches Vorgehen nicht in Betracht. Leberabscesse bei Amöbendysenterie können, wenigstens im Anfangsstadium, mit Emetin zur Heilung gebracht werden. Der Kranke erhält am 1. Tage 0,05 g salzsaures Emetin mit 2—3 cm³ physiologischer Kochsalzlösung intravenös eingespritzt. Bei guter Verträglichkeit werden am 2. Tag 0,1 g intravenös und von da ab jeden 2. Tag die selbe Dosis bis insgesamt 7 Injektionen verabreicht. Dazu können für einige Wochen 3mal täglich 2—3 Pillen Iatren per os gegeben werden. Nach einer Pause von 6 Wochen wird die Emetinkur in demselben Turnus wiederholt. Der Erfolg kann manchmal verblüffend sein. Nach wenigen Injektionen schon verändert sich das schwere Bild mit Fieberabfall und Rückgang der Leukocytose. Bei größeren und weiter fortgeschrittenen Fällen muß jedoch chirurgisch eröffnet werden. Nach Meldhor soll Emetin auch bei anderen, nicht durch Amöben hervorgerufenen Leberabscessen wirksam sein.

Die Behandlung mit Antibiotica ist naheliegend, es muß aber darauf hingewiesen werden, daß ihre Wirkung bei lokalen Eiteransammlungen, wie es der Leberabszeß darstellt, gegenüber allgemein septischen Prozessen bekanntermaßen nicht so sicher erhofft werden kann. Allerdings sind Beobachtungen von Erfolgen mit langdauernder Penicillinbehandlung in großen Dosen berichtet worden. Aber man sieht doch immer wieder Mißerfolge, was zum Teil daran liegen mag, daß die spezifischen Erreger sich im Einzelfall meist nicht feststellen lassen und demnach nicht gezielt vorgegangen werden kann. Sind auch die Aussichten nicht erheblich, so wird doch immerhin nach den spärlichen Erfolgsangaben ein Versuch mit einem Antibioticum mit möglichst breitem Wirkungsspektrum angezeigt sein, vor allem, wenn die Art der Erreger nach dem Ausgangsherd vermutet werden kann. In manchen Fällen soll mit Penicillin zum mindesten die Aussicht eines chirurgischen Eingriffs verbessert werden.

C. Die Parasiten der Leber

Die Echinokokkenkrankheit der Leber

Die Echinokokkenkrankheit entsteht durch die Entwicklung der Finne des Hundebandwurms der *Taenia echinococcus*, deren bläsige Jugendform der *Echinococcus cysticus* ist. Der Hund infiziert sich durch die Aufnahme von innenhaltigem Fleisch des Wirtstieres vor allem von Schafen, aber auch von Schweinen und Rindern.

Im Magendarmkanal des Hundes kommt es zur Entwicklung des Bandwurms der sehr klein etwa 5—6 mm lang ist und nur 3 Glieder besitzt. Die befruchteten embryonalhaltigen Eier werden vom Hund mit dem Kot ausgeschieden. Beim Umgang mit Hunden gelangen sie durch Unsauberkeit besonders durch das Schleckenlassen von Hunden aber auch durch Verunreinigung von Nahrungsmitteln mit Hundekot in den menschlichen Darm. Dort wird durch die Verdauung der Eihülle der Embryo frei und wandert durch die Pfortader in die Leber. Im Gegensatz zu anderen Organen wie Lunge und Gehirn ist die Leber eine Prädilektionsstelle der Ansiedlung. Die Entwicklung der Embryonen in der Leber erfolgt nur sehr langsam erst nach 5 Monaten erreichen sie eine Größe von 15—20 mm. Es kommt zur Bildung der Echinokokkenblase mit einer aus geschichteten Lamellen bestehenden Wand. Die Vermehrung beim Menschen kann auf 2 Wegen erfolgen. Der seltenere Weg ist der daß in der Innenwand der Cysten zunächst solide Zapfen Heraussprossen die sich allmählich im Inneren aushöhlen. In diesen Hohlräumen bilden sich die Kopfanlagen die Scolices aus die mit 4 Saugnapfchen und einem Hakenkranz versehen sind. Wesentlich häufiger erfolgt beim Menschen die Vermehrung der Finnen durch Bildung der sog. Tochterblasen. Sie sind genau wie die Mutterblasen gebildet. Sie wollen sich nach dem Inneren der Cyste vor lösen sich allmählich von dem Mutterboden los um frei in der Cystenflüssigkeit zu schwimmen. Auf die gleiche Weise entstehen aus den Tochterblasen wieder weitere Enkelblasen. So kann es bei langem Bestehen zu zahlreichen Blasenbildungen kommen deren Zahl bis mehrere hundert betragen kann. Nicht immer kommt es zu solcher Ausbildung von Tochter und Enkelblasen. Es kann sich auch nur eine einzige Blase bilden die frei von endogener Blasenbildung bleibt entweder weil es zu keinen Fortpflanzungsvorgängen gekommen ist oder weil ein nachtragliches Absterben von Scolices keine weiteren Tochterblasen zustande kommen ließ. Die Blasen wachsen im Lauf der Jahre zu mächtigen Cysten mit vielen Litern Inhalt aus.

Bei diesem cystischen früher unilokular genannten Echinokokkus der immer größere Ausmaße annimmt kommt es dementsprechend zu einer fortschreitenden Verdrängung des Lebergewebes. Um die Echinokokkusblase bildet sich eine Granulationsschicht und eine dichte bindegewebige Hülle. Das umgebende Lebergewebe wird atrophisch kann aber durch Hypertrophie anderer Lebertteile ersetzt werden. Bei übergroßem Wachstum kann Druck auf die Gallengänge oder auch durch Einbrechen in einen Gallengang und Verschuß der Ductus hepatici ein medianischer Ikterus auftreten. Kommt es infolge der Zunahme des Drucks oder bei Traumen zu einem Platzen einer Echinokokkusblase so kann es zur Ausstreunung von Tochterblasen in die freie Bauchhöhle in Magendarmkanal Pleura oder Lunge kommen. Seltener erfolgt ein Einbruch in die Blutbahn. Erfolgt eine Infektion der Blase so kann sich ein Absceß bilden. Mitunter aber sterben die cystischen Echinokokken ab und es kann auf diesem Wege zu Spontanheilung durch Schrumpfung und Verkalkung kommen (All 55).

kleinen, ebenfalls mit feingestreiften Membranen (Cuticula) umschlossenen Cystiden durchsetzt, die von einem zellreichen, vielfach große Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebe eingeschlossen werden. Das mit Cysten durchsetzte Lebergewebe wird nekrotisch und mit Narben durchsetzt, so daß mit der Zeit eine harte, weiße, strukturlöse Gewebsmasse entsteht, die wie wurmstichiges Holz durchlocher aussieht. Der infiltrierend wachsende Echinokokkus, wie ihn *Veiel* genannt hat, kann einen tumorartigen Eindruck machen. Es kommt in höherem Maße als beim cystischen Echinokokkus zu Druckerscheinungen und Verlegung von Gallengängen.



Abb 54 Ausgeheilte Echinokokkus-Krankheit. Viele vercalcite, kleine Cysten, vorwiegend im Bereich des rechten Leberlappens. Adhäsionsstränge zwischen Leberoberfläche und vorderer Bauchwand. Breite Verwachsungen am unteren Pol der Gallenblase.

mit Auftreten eines mechanischen Ikterus. Auch der alveolare Echinokokkus kann gelegentlich spontan ausheilen und sich nur durch mehr oder weniger ausgedehnte Verkalkungsprozesse in späterer Zeit kenntlich machen. Es ist die Frage aufgeworfen worden, ob es sich bei den beiden verschiedenen Formen der Echinokokkenkrankheit in der Leber um verschiedene Varietäten des Hundebandwurms handelt. Die neuen Feststellungen von *Vogel* sprechen für diese Annahme. Er unterscheidet den *Echinococcus fremulosus* von dem *Echinococcus multilocularis*.

Die Echinokokkenkrankheit kommt vorwiegend in Süddeutschland, Tirol, Schweiz, Rußland, Island und Ungarn vor. In großen Gebieten Deutschlands, z. B. in Norddeutschland, soll sie nicht vorkommen, jedoch ist der cystische Echinokokkus in den Ostseeländern bekannt, während der alveolare Echinokokkus sich häufiger in Süddeutschland findet. Es sind sog. Echinokokkenherde oder Echinokokkennester bekannt, was hauptsächlich mit der Durchseuchung des Schlachtviehs mit Finnen und der Gelegenheit zur Verbreitung durch Hunde zusammenhängen mag.

Klinisch kann ein cystischer Echinokokkus in der Leber lange Zeit bestehen ohne irgendwelche Symptome hervorzurufen. Nicht selten werden erst auf dem Sektionstisch verkalkte Echinokokkencysten als Nebenbefund festgestellt ohne daß der Patient im Leben irgendwelche Krankheitserscheinungen geboten hat. Meist wird der Kranke nur zufällig auf eine kugelige Vorwölbung in der Oberbauchgegend aufmerksam oder es wird anläßlich einer Allgemeinuntersuchung eine solche auffällige Formveränderung seiner Leber festgestellt. Man findet einen Tumor, der sich prall und hart wie sonstige Tumoren anfühlt oder eine prallelastische Beschaffenheit aufweist. Das sog. Hydatidenschwirren, das beim Beklopfen eine stärkere wellenartige Erschütterung der Vorwölbungen erkennen lassen soll, ist zweifellos viel seltener als allgemein angenommen wird. Ich erinnere mich nicht, je mit Sicherheit beobachtet zu haben. Die Diagnose eines cystischen Echinokokkus kann durch Röntgenuntersuchung gestützt werden, wenn sich vielfach nur unter Anwendung eines Pneumoperitoneums eine kugelige Vorwölbung an der Leberkonvexität nachweisen läßt. Der Allgemeinzustand bleibt dabei unbeeinflusst; es besteht kein Fieber, und es kommt zu keiner Gewichtsabnahme. Erst bei stärkerem Wachstum der Blase kann es zu Spannungsgefühlen im Oberbauch kommen, die nicht selten wie laparoskopische Beobachtungen ergeben, viel eher als durch direkten Druck durch perihepatitische Veränderungen und Ausbildung von Adhäsionssträngen nach der Bauchwand und Zugwirkungen an diesen erklärt werden können. Es kann auch eine Verdrängungserscheinung von Magen, Darm oder Zwerchfell kommen. Ikterus besteht nicht nur wenn Kompressionserscheinungen an der Leberpforte hinzutreten. Die Leberfunktionsprüfungen ergeben ein negatives Resultat.

Der alveolare oder infiltrierend wachsende Echinokokkus zeigt ebenfalls ein langsames Wachstum und hat wie der cystische Echinokokkus einen lange Jahre symptomlosen Verlauf. Mitunter wird der alveolare Echinokokkus erst entdeckt oder vielmehr der Kranke wird darauf aufmerksam, wenn Ikterus auftritt, also wenn die Krankheit schon weit fortgeschritten ist und Kompression auf die Gallengänge erfolgt. Man findet dann meist eine vergrößerte und ausgesprochen harte Leber mit hockrigen Vorwölbungen, die den Eindruck einer Metastasenleber oder einer hypertrophischen Lebercirrhose erweckt. In diesem Stadium treten dann allmählich Klagen über Druck im Oberbauch, Nachlassen des Appetits und Gewichtsabnahme auf. Unter zunehmender sekundärer Beteiligung des Leberparenchyms und Hinzutreten dystrophischer Prozesse kann es zu unaufhaltsamem Verfall und Tod im Coma hepaticum kommen. Andererseits kann auch die Echinokokkenkrankheit unter Vernarbung und diffuser Verkalkung der einzelnen kleinen Cysten, die sich vorwiegend im rechten Leberlappen finden (Abb. 54), zur Ausheilung kommen. Man findet dann den Befund einer ausgedehnten Narbenleber mit denselben klinischen Erscheinungen einer harten, vergrößerten und gehockerten Leber wie sie oben beschrieben wurde. Dabei können die Kranken trotz bestehendem Ikterus in ihrem Allgemeinzustand so wenig beeinflusst sein, daß sie ihrer beruflichen Tätigkeit einigermaßen nachkommen können. Je nach der wechselnden diffusen Beteiligung des Leberparenchyms können die Leberfunktionen teilweise gestört sein, aber auch unbeeinträchtigt bleiben. Ganz selten kommt es zu Ascites oder Portalkreislaufstörungen mit

Erweiterung der Bauchvenen wenn durch den Echinokokkus eine Enge der Portalvenen erfolgt ist

Die Diagnose einer Echinokokkenkrankheit sowohl beim cystischen wie beim alveolaren Echinokokkus kann oft erhebliche Schwierigkeiten machen Neben der Formveränderung der Leber ist wesentlich das Verhalten der Eosinophilen im Blut Es kann zu einer Eosinophilie bis zu 50% kommen jedoch kann auch keine Erhöhung der Eosinophilen zu beobachten sein Bei der weiten Verbreitung sonstiger Wurmkrankheiten ist auf jeden Fall Untersuchung des Stuhles auf Wurmeier vorzunehmen um solche auszuschließen Mäßig erhöhte Werte werden oft nicht



Abb 57 Spontan geheilte Echinokokkus Blase Auf dem Bild ist die geschrumpfte und verkalkte Echinokokkusblase dargestellt, die im medialen Abschnitt des rechten Leberlappens liegt Die Gallenblase war weiter lateral von normaler Form Farbe und Grösse sichtbar

sich auf Echinokokken zu beziehen sein Dasselbe trifft auch für die Komplementbindungsreaktion nach Weinberg, Ghedini zu die auch bei sicherem Echinokokkenbefall negativ ausfallen kann Am ehesten ist noch Klärung durch die Intracutanprobe nach Botteri oder Casoni zu erreichen wenn nach Injektion von 0,1–0,3 cm³ mit Chloroform versetzter sterilisierter Cystenflüssigkeit bzw des fertigen Echinokokkenantigens Hoechst nach wenigen Minuten als Frühreaktion eine intensive Quaddelbildung und nach 24 Stunden als Spätreaktion eine intensive Rotung der Injektionsstelle an der Haut mit Allgemeinerscheinungen auftritt Auch eine Röntgenuntersuchung kann wenn sich schon Kalkablagerungen gebildet haben einen Hinweis für eine Echinokokkenkrankheit ergeben (Abb 56a und b) Von einer Punktion der Cyste ist aufs entschiedenste abzuraten da durch Austritt der Cystenflüssigkeit in den Bauchraum und das Peritoneum allergische Zustände von bedrohlichem Ausmaß auftreten können Im Gegensatz dazu ist eine Laparoskopie in jedem Falle angezeigt da schon die makroskopische Inspektion eine diagnostische Klarung bringen kann

Ein Beispiel gibt folgender Fall

■ S ♀ 40 J 1935 Laparotomie wegen einer Lebergeschwulst, die sich dabei als inoperabel erwies. In der Zwischenzeit subjektiv beschwerdefrei. Jetzt seit mehreren Monaten Druck im rechten Oberbauch. Seitwärt subfebrile Temperaturen. Bei der Palpation war die Leber insgesamt vergrößert. Etwa in der Gallenblasengegend ließ sich ein

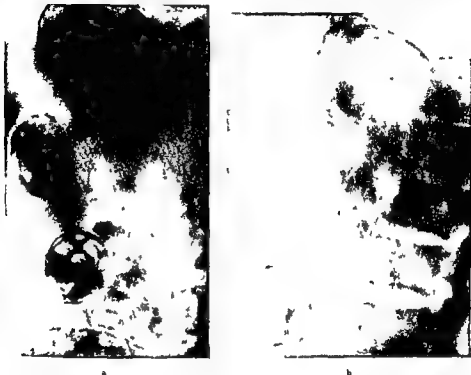


Abb 58 a u b Mehrere verkalkte Echinokokkus-Blasen. Bei (a) gleichzeitige Darstellung der Gallenblase mit Biligrafin

kugelförmiger Tumor tastet. Die Patientin war vom Hausarzt in eine chirurgische Abteilung eingewiesen worden; dort konnte man sich jedoch zur Relaparotomie nicht entschließen. Wegen dauernder Beschwerden erfolgte 1933 die Einweisung auf meine Abteilung. Bei der Cholecystographie fand sich eine funktionstüchtige wohlgeformte Gallenblase ohne Anhalt für Konkrement. Auf den Gallenblasenschatten projizierte sich ein apfelgroßer runder Schatten, dessen Randbezirke Kalkablagerungen aufwiesen, die in Kreisform angeordnet waren. Bei der Laparoskopie fand sich das in Abb 55 dargestellte Bild.

Hier handelte es sich um eine spontangehheilte Echinokokkencyste, die dauernd zu Beschwerden führte und den Verdacht auf einen malignen Tumor erweckte. Im Verein mit dem Röntgenbild brachte die Laparoskopie die Klärung, daß es sich um einen umschriebenen krankhaften Befund mit ausgedehnter Narbenbildung und

Adhasionen handelte. Die Eosinophilen waren nicht erhöht, die Komplementbindungsreaktion fiel negativ aus. Erst die stark positive Intracutanprobe lieferte den Beweis, daß es sich um einen Echinokokkus handelte. Bei der Operation mit Resektion des befallenen Leberabschnittes (Prof. Reichle) fand sich eine große, mit nekrotischem Material gefüllte Zerfallshöhle, aber keine Echinokokkenbestandteile mehr. Nach der langen Anamnese ist anzunehmen, daß in der Zwischenzeit durch Absterben der Echinokokken Selbstheilung erfolgte, aber noch eine Resthöhle mit Narbenbildung und Verkalkung zurückblieb. Die Patientin ist seitdem völlig beschwerdefrei.



Abb 57 Leberpunktat bei Echinokokkus

Eine gezielte oder auch blinde Punktion bei Echinokokkus ist aus den oben genannten Gründen streng kontraindiziert. In der Abb 57 wird das histologische Präparat eines Leberzylinders wiedergegeben. Es stellt dies einen Zufallsbefund dar, da bei diesem Falle die Punktion wegen Verdacht auf Tumor oder Lebercirrhose vorgenommen wurde. An Echinokokkus wurde nicht gedacht. Die Abbildung zeigt jedoch den einwandfreien Befund eines alveolaren Echinokokkus.

Eine innere Therapie der Echinokokkenkrankheit gibt es nicht. Beim cystischen Echinokokkus kann Operation erwogen werden, wenn wie beim Abszeß, die Lokalisierung einwandfrei erfolgte. Beim alveolaren Echinokokkus ist dagegen wegen seines unberechenbaren infiltrierenden Wachstums kein Erfolg zu erwarten. Eine direkte Leberbehandlung kommt nur dann in Frage, wenn sich diffus Schädigungszeichen des Parenchyms bemerkbar machen.

Andere parasitäre Erkrankungen der Leber

Die bei uns in Deutschland seltener, aber in den letzten Jahren etwas häufiger beobachtete Leberegelkrankheit (Fasciolosis) wird durch Infektion mit *Dystomum hepaticum* oder nach der neuen Nomenklatur *Fasciola hepatica* hervorgerufen. Der

große Leberegel der auch in Deutschland bei Rindern Schafen Schweinen Ziegen und Wild gefunden wird infiziert aber den Menschen selbst nur sehr selten Der Erreger macht einen komplizierten Entwicklungsgang durch der in kleinen Wasserschnecken (*Lymnaea*) über Zwischenstufen sogenannte Cercarien entstehen läßt die nach Encystierung an feuchten Grasern und Pflanzen sich zu Metacercarien ausbilden Diese sind dann in der Lage Säugetiere und Menschen bei Aufnahme in den Magendarmtractus zu infizieren Nach Durchbrechung der Darmwand gelangen sie in die Bauchhöhle und von da in die Leber oder aber auf dem Blutwege durch die Pfortader oder durch direktes Eindringen vom Darm her in die Gallenwege Erst in diesen entwickeln sich die Metacercarien zu geschlechtsreifen Leberegeln

Aus dem Parasitenbefall entwickelt sich eine chronische intrahepatische Cholangitis und in deren Gefolge eine Cholangiohepatitis Die Kranken weisen einen zu nächst uncharakteristischen Befund mit einer Lebervergrößerung auf bei der höchstens eine zunehmende Eosinophilie auf den parasitären Charakter hinweist Gelegentlich kann es zu einer cholangitischen Cirrhose kommen einige Male ist Karzinombildung beschrieben worden Das Auftreten von primären Karzinomen im Anschluß an die verschiedensten Wurmkrankheiten wird ja wie früher hervor gehoben vor allem in den asiatischen Ländern gehäuft beobachtet

Die Diagnose kann manchmal durch Nachweis der Eier im Duodenalsaft erhartet werden

Therapeutisch empfiehlt sich eine kombinierte Emetin Fuadin Kur

Die Infektion mit *Distomum felinum* die dasselbe Krankheitsbild hervorruft soll nach Lepehne in Ostpreußen vor allem bei Fischern und Anwohnern des kurischen Haffs beobachtet worden sein und auch dort nur in seltenen Fällen

Das Befallensein mit Spulwürmern (*Ascaris lumbricoides*) führt nur in selteneren Fällen zu einer Beteiligung der Leber Nur in den Nachkriegszeiten mit gehäuften Wurmbefall kam es zu einer Häufung solcher Fälle bei denen die Ascanden einwanderung durch die Gallenwege bis in das Lebergewebe zu schweren cholangitischen Erscheinungen führte ja selbst zu Leberabszessen durch Ascandennester

Der Bandwurm (*Taenia saginata* solium oder *Botriocephalus*) führt primär nicht zu einer Leberschädigung Jedoch ist bei der Anwendung des Extr. filicis maris zur Abtreibung Vorsicht geboten weil gelegentlich dadurch eine toxische Hepatitis entstehen kann die aber bei Innehaltung der gebotenen Maximaldosis in kurzem wieder behoben werden kann

Literatur

Abeatini, S., und Campi, L. *Acta Radiol* 36 (1951), S 383 — Abrams, P., und Wallich, R. C. r. Soc Biol Paris 101 (1929), S 291 — Adlersberg, D., und Minicic, W. *Z klin Med* 129 (1936), S 392 — Adlersberg, D., und Porges, O. *Biochem Z* 150 (1924), S 348 — Agering, H. *Uppsala Läk For Föch* 55 (1950) S 177. — Albot, G. *Hepatitis et Cirrhoses* Paris 1936 — Albot, G., Herman, J., und Cortecille, M. *Presse Med* (1953), S 589 — Alder, A. *Corresp III Schweiz Ärzte* 48 (1918), S 1405 — Altenburger, E., und Ley, H. *Med Mschr* 3 (1949), S 515 — Aschoff, L. *Verh. dtsch. Ges. Inn Med* 41 (1932), S 261. — Altmann, H. W. *Frankf Z Path* 60 (1919), S 376 — Altmann, H. W., und Kuhn, H. A. *Klin Wschr* 1949, II 44 — Atkinson, M., Paton A., und Sherlock, S. *Lancet* 1954, S 128 — Axenfeld, H., und Brass, K. *Frankf Z f Path* 59 (1948), II 281, *Dtsch. Wien klin Wschr* 1949, S 180

— Banti, Semaue
M Shorr, H. M., und
El klin Wschr 1933,
S 1433 — Baumgarten, J. *Med Klin* 1944, S 221 und 222, J. Baum, *Ders. Physiol u Pathol des Bilirubinstoffwechsels* Thieme, Stuttgart 1950 — Beckmann, K. *Dtsch med Wschr* 1949, S 117 — Beckmann, K., und Mirsalis, T. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 159 (1928), S 129 — Beckmann, K., und Wagner, W. *Klin Wschr* 1944, S 366 — Benda, L., Russel, E., und Thaler, H. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 197 (1950), S 477 — Benhamou, M. *Mitarb. Paris Med* 23 (1939), S 126 — Berg, H. H., und Martini, G. A. *Verh. Dtsch. Ges. Inn Med* 55 (1949), S 322. — Bergenfeldt, E. *Acta Chir. Scand. (Stockh)* 98 (1949), S 311 — von Bergmann, G. *Med. Klin.* 1948, S 276. *Ders. Klin. Wschr* 1927, S 776. *Ders. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Verd. u. Krb.* 7 Aufl., Springer 1949 — Bergstrand, H. *Thieme, Leipzig* 1936 — Berman, C. (1941), S 11 — Berman, J. K. *Arch. Surg.* 62 (1951), S 810 und 65 (1952) S 61 — Best, O. H., u. Mitarb. *Brit. med. J.* 1949 S 1001 — Bjoernhoe, M., Jersild, W., Lindhoek, K., Thaynen, E. H., und Rysang, E. *Lancet* 1948 S 86 — Bock, H. E., von Oldershausen, S. 985 — Bodansky, A. *J. Biol. Chem.* 1935 — Borenstein, D. *Lancet* 1948 — Borge, W. A. *Lancet* 1954 S 1013 — von Braun, H. *Z. exper. Med.* 98 S 471 — Brass, K. *Dtsch. med. Wschr* 1949 S 733 — Brentano, C. *Z. exper. Med.* 98 (1936) S 677 — Bröcher, H. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 201 (1954) S 361 — Brögel, H. *Dtsch. med. Wschr* 1953 S 711 u. 747. *Ders. Vortrag Bad Bertoch* 1955 — Brögel, H., und Mertz, D. P. *Dtsch. med. Wschr. im Druck.* — Brögel, H., Mertz, D. P., und Dörker,

O Dtsch med. Wschr 1936 S 1679 — *Brugel H* und *Pietronka H* Dtsch med. Wschr 1935 ■ 1002 — *Brugsch Th* Lehrb. Inn. Med. 11 u. 12. Aufl. Bd. I Urban und Schwarzenberg Berlin und München 1947 — *Buchmann P* und *Schlen G* Dtsch med. Wschr 1943 S 634 — *Birger V* Dtsch med. Wschr 1943 S 687 — *Buchman P* und *Schulze B* Med. Klin. 1949 S 881 — *Butt H R* und *Mason H L* Gastroenterology 26 (1954) S 839 — *Buttenger K. H* und *Lange J* Dtsch. Arch. klin. Med. 199 (1952) S 633

Cachera R u. *Mitarb.* Semaine Hop. Paris 70 (1953) S 3613 und (1952) S 1085 — *Cachera R* und *Piquet M* Arch. Ml. Ap. Digest 38 (1949) S 5 — *Caroli Z* Acta Gastr. med. Club — *C* — *orb J* Amer. med. Assoc. 1935 S 1413 — *Chauffard* Semaine Méd. 28 (1908) S 49

D. Allaines F u. *Mitarb.* Semaine Hop. Paris 1950 S 1747 — *Darmady E M* Brit. med. J. 1945 S 795 — *Davidson L S P* Lancet 1949 S 197 — *Davis W D* und *Arrousmuth W R J* Labor. Clin. Med. 39 (1952) S 536 — *Demeulenaere L* Acta Gastroenterol. Belg. 13 (1950) S 672 — *Denje M J* Schweiz. med. Wschr. 1947 S 330 — *Dille J H*, *McVigil J* und *Sterlock S* Gastroenterology 9 (1947) S 338 — *Dick W* Dtsch. med. Wschr. 1942 S 1137 — *Dietrich A* Path. u. Path. Anat. 8. Aufl. Hirzel Stuttgart 1948 — *Dogliotti A M*, *Abbateucci S* und *Campi L* Verhandlgn. Kongr. Gastroenterol. Paris 1954 S 59 — *Drollier H* Brit. med. J. 1945 S 633 — *Ducel H J* Amer. med. Assoc. 195 (1947) S 694 — *Didus O F* Z. Inn. Med. 4 (1949) S 417

Eilott W Z. klin. Med. 106 (1927) S 529 — *Fischnmenger W J* u. *Mitarb.* J. Labor. Clin. Med. 34 (1949) S 1079 — *Emmerich R* Z. exper. Med. 109 (1941) S 104 und 110 (1942) S 687 — *Epping H* Klin. Wschr. 1950 S 2 — *Epping H* und *Schleuss E* Berl. med. Z. 1951 S 9 — *Eppinger H* Die hepatolinsalen Erkrankungen Springer Wien 1937 *Ders.* Verh. Dtsch. Ges. f. Verd. Krhn. 6 (1926) *Ders.* In Krauss *Brugsch* Spez. Pathol. u. Therap. Inn. Krhn. Bd. 6 Teil 2 Urban und Schwarzenberg Berlin und Wien 1923 — *Essen K W* und *Lembke A* Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 54 (1948) ■ 280 — *Eucker H* Arch. Inn. Med. 1 (1919) S 171

Faloon W W u. *Mitarb.* J. Labor. Clin. Med. 41 (1953) S 596 — *Felix A* und *Teitel R* Z. physiol. Chem. 267 (1941) S 173 — *Felgefeld F* Dtsch. Arch. klin. Med. 197 (1950) S 709 — *Fernando P B*, *Medon O A* und *Rajaratna P K* Lancet 1949 S 205 — *Fiebig W* Klin. Wschr. 32 (1954) S 193 — *Fiesinger U* Foie et Pancr. Masson Paris 1927 *Syndromes et Maladies* Masson Paris 1942 *Rev. Gen. Clin. et Thér.* 50 (1936) S 241 — *Flügel A* Inaug. Diss. Freiburg 1950 — *Franke K* Med. Klin. 1931 S 94 *Ders.* Z. klin. Med. 149 (1951) S 97 — *Frank H* Pathogenese und Therapie der Cholangitis Enke Stuttgart 1955 — *Franklin M W*, *Bean M* und *Hardin K* Amer. J. med. Sci. 219 (1950) S 559 — *Franklin M W*, *Salk R*, *Steigman F R* und *Popper H* Amer. J. clin. Path. 18 (1949) S 273 — *Frey E* Dtsch. med. Wschr. 1953 S 1622 — *Frey U* Schweiz. med. Wschr. 1949 S 492

Gastler O H Amer. J. clin. Path. 15 (1945) S 452 — *Ganslen M* Neue Dtsch. Klin. 4 Erg. Bd. 1936 S 607 *Ders.* Dtsch. Arch. klin. Med. 140 (1922) S 210 *Ders.* Klin. Wschr. 1927 S 1979 — *Gallison D T* und *Skinner D* New England J. Med. 243 (1950) S 47 — *Gattner H* Med. Klin. 1949 S 246 — *Geblardt F* und *Voegt H* Dtsch. med. Wschr. 1944 S 450 — *Gellus S S* und *Janevay Ch A* New England J. Med. 239 (1949) ■ 503 — *Gerstenberg H W* Z. f. Verh. klin. Wschr. 1945 ■ 176 —

- Gfrörer D Dtsch med Wschr 1954 S 805 — Gilbert A und Lereboullet P Semaine Med 1901 S 241 — Gian Syracusa J E und Althausen T L J amer med Assoc 134 (1947) S 589 — Gillman J Brit med J 1944 S 149 — Gillman J und Gillman T Lancet 1948 ■ 169 — Girwood J Practitioner 1952 S 249 — Glynn L E Himsuorth H P und Lindau O Brit J exper Path 29 (1948) S 1 — Goedtl A Med Wschr 3 (1949) S 531 — Goodall J Brit med J 1945 S 64 — Grassmann W Hannig K und Kneidel W Dtsch med Wschr 1951 S 333 — Gras H und Weiss H Med Klin 1954 S 551 — Gutzeit K Z klin Med 142 (1943) S 422 — Ders Munch med Wschr 1950 S 1161 — Gvo danovic V und Hauptmann E Verhdlgn Dtsch Ges Inn Med 60 (1954) S 644
- von Haberer H Munch med Wschr 1943 S 553 — Haex A J Ch und van Beek C Tuberculosis and Aspiration Liver Biopsy Harlem 1955 — Hahn H Z klin Med 147 (1950) S 108 — Ders Dtsch med Wschr 1951 S 629 — Hanger jr F M und Goodman A B J amer med Assoc 115 (1940) S 263 — Hartmann F R Z Inn Med 3 (1948) S 451 — Ders Dtsch Arch klin Med 202 (1955) S 107 — Ders Z klin Med 147 (1951) S 443 — Havens jr W P Kushla S D und Green M R Arch Int Med 79 (1947) S 457 — Havens jr W P Dickensheets J Bierly J N und Eberhard Th P Metabolism 1955 S 350 — Hawkins V Watson C J und Turner R H J amer med Assoc 129 (1945) S 514 — Hegglin R Dan Wschr 1949 S 330 — Heilmeyer L Dtsch Arch klin Med 179 (1936) S 292 — Hirschler H Dtsch Gesdhwes 1950 S 814 — Henle W u Mitarb J exper Med 92 (1950) S 271 — Hennemann G Arztl Wschr 1954 S 1205 — Henning N und Hicken U F Wschr 1949 S 300 — Herken H Dtsch med Wschr 1953 S 8 — Higgins H W Amer J White L B und Cera A B Surgery 21 (1947) S 309 — Higgins H W Amer J med Sci 214 (1947) S 436 — Hiller F R Schwiegl Jores Lebrb Inn Med 8 u 7 Aufl Bd II Springer Heidelberg 1949 — Hiller G J Huffman M R und Levey its disease Scientific Publ 2 Aufl Blackwell Oxford 1949 — Hoesch K Klin Wschr 1922 S 2034 — Hoff Fr Med Physiol Theme Stuttgart 1949 — Hoffmann J und Lisa J Amer J med Sci 214 (1947) S 525 — Holler G Die ep demischen Gell such t krankheiten Urban und Schwarzenberg Berlin und Wien 1943 — Hornbostel H Ver hdlgn Dtsch Ges Inn Med Wiesbaden 1953 — Howard R und Watson C J Arch Int Med 60 (1947) S 1 — Hult H Verhdlgn Dtsch Ges f Verdaugskrhnn 15 (1950) S 173
- Jahn D Med Klin 1946 S 221 — Ders Dtsch med Wschr 1949 S 229 — Ders Ver hdlgn Dtsch Ges Verdskrhnn 15 (1950) S 253 — Jakob J Verhdln Dtsch Ges Verdskrhnn 15 (1950) S 215 — Jankelson J R und Milner L R Rev Gastroenterol 16 (1949) S 130 — Janowicz T und Tak J Schweiz med Wschr 1950 S 933 — Jasinski B Schweiz med Wschr 1953 S 112 — Jendrassik L und Ciegler R A Biochem Z 289 (1936) S 1 — Juste Besançon L Lamotte Barrillo S und Bar bier P Sem Hop Paris 26 (1950) S 1941
- Kalk H Dtsch Arch klin Med 193 (1948) S 342 — Dtsch med Wschr 1932 H 28 29 30 1947 S 308 u 471 1950 S 225 u 518 Beitr path Anat 109 (1947) S 559 Med Klin 1949 S 490 — Z Arztl Fortbdg 1930 ■ 620 Arztl Wschr 1949 S 181 Fortschritte Diagn u Ther 1949 S 3 — Cirrhose und Narbenleber Enke Stuttgart 1954 — Kalk H Bruhl W und Burgmann W Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskope Thieme Stuttgart 1951 — Kalk H und Waldhrt C Med Klin 1950 S 531 — Kalk Med 153 (1955) S 354 — Kalk H W Z Hautkrht usw 8 (1950) S 377 — Kalk S W Chapyfl H C und Sanes S J amer med Assoc 134 (1947) S 662 — King E J und Armstrong A R Canad med Assn J 31 (1934) S 357 — Kirnberger F Klin Wschr 1947 S 222 — Kirnberger E und Bopp A Munch med Wschr 1954

S 1277 — *Karnberger, E.* und *Martini G A* Dtsch Arch klin Med 197 (1950) ■ 265 — *Krarup A B* klin Wschr 1943 ■ 401 — *Krarup, V B.* und *Roholm A* Acta med Scand (Stockh) 103 (1941) S 306 — *Koller F* Das Vitamin K Georg Thieme Leipzig 1941 — *Koller F, Rosenmund, H* und *Zuppinger A* Helvet med Acta 15 (1948) ■ 356 — *Kuhn H A* Arztl Forsch 3 (1949), S 561 — *Kuhn H A.* und *Feislbauer E* Med Wschr 6 (1949), S 439 — *Kuhn H A.* und *Huttenberger, A* Dtsch med Wschr 1952 ■ 1562 — *Kuhn J* Verhdlg Ges Verdrhn 15 (1950) S 104 — *Kulcy W* Schweiz med Wschr 1949, S 365 — *Kunkel H G* und *Hoagland, C L* New England J Med 236 (1947) S 891 — *Kunkel H G* Bull N Y Acad Med 24 (1948) S 199 — *Kunkel H G* u Mitarb J clin Invest 27 (1948) ■ 303

Larsen E A, Evans C T und *Watson C J* J Labor clin Med 32 (1947) S 491 — *Lasch Fr* Klin Med 5 (1950) S 212 — *Latby H H* Shank R E, Kunkel, H G, und *Hoogland Ch L* J amer med Assoc 133 (1947) S 1181 — *Leger L, Albot G* und *Ariay A* Press Med 1951 S 1230 — *Leibowitz S* Rev Gastroenterol III (1949) S 721 — *Lepehne C* Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege Lehmann, München 1930 — *Lichtman S S* Diseases of the Liver Lea and Febiger Philadelphia 1949 — *Lord J W* J amer med Assoc 130 (1946) ■ 767 — *Ludwig H* ■ klin Med 141 (1942), S 755 — *Ludin H* Helvet med Acta 1950 S 340

MacFee, W F J amer med Assoc 141 (1949) S 171 — *MacLagan W F* Brit J exper Path 25 (1944) S 234 — *Madlren J L* Rev Gastroenter 20 (1953) S 300 — *Mallet Guy P.* und *Jeinjean R* Press Me 1947 S 509 — *Mancke R* und *Sommer J* Munch med Wschr 1936 S 1707 — *Marhoff A* Schweiz med Wschr 1951 S 547 — *Marthoff, W* Verhdlg Dtsch Ges Verkrk Bad Cuenstätt 1951 — *Markovitz S.* u Mitarb Proc Soc exper Biol Med 70 (1943) S 305 — *Martini G A* Z klin Med 133 (1955) S 482 Dtsch med Wschr 1950 S 1464 — *McMahon H F* Murphy A S und *Bates, M J* Amer J Path 23 (1947) S 555 — *Meihofer K* Z Inn Med 2 (1947) S 430 — *Meulengracht E* Klin Wschr 1939 S 111 (Nbl Laek, (Dan) 199 (1947) S ■ — *Meythaler F* Klin Wschr 1942 S 651 u 71 — *Miedel H* Arztl Forsch 2 (1948) S 3 — *Klin Wschr* 1949 S 31 — *Micheli Har* Lect (Paris) 12 (1931) S 101 — *Mihan Keller* Rev franc Dermat 1 (1925) 4 (1929) 3 (1929) — *Minkowski* Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 1900 S 316 — *Moersch H F* J amer med Assoc 135 (1947) S 754 — *Moon V H* Klin Wschr 1934 S 1459 u 1931 — *Morrison L V* Ann Int Med 24 (1946) S 465 J amer med Assoc 134 (1947) S 873 — *Moyson F R* Acta Gastroenterol Belg 13 (1950) S 1023 — *Muller Th* Schweiz med Wschr 1947 S 798 — *Muller W* Dtsch med Wschr 1950 S 919 1951 S 1125 1952 S 655 Dtsch Arch klin Med 189 (1952) S 423 — *Muller Heyburn F* Medizinische 1953 ■ 1338

Nagelsch O Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 40 (1925) S 511 Differentialdiagnose d Inn Med 3 Aufl Thieme Stuttgart 1915 — *Nakamura T* Okayama Igakai Zasshi (Jap) 48 (1936) ■ 1114 — *Neefe J P* Med Clin N Amer 31 (1946) S 1407 — *Neefe J ■* u Mitarb Amer J Pul Health 37 (1947) S 365 — *Neefe J R* u Mitarb J Clin Invest 26 (1947) S 329 — *Nissen K* Med ■ chr 3 (1949) S 81 Z Arztl Fortbildg 44 (1950) S 60 — *Noelle R* Dtsch med Wschr 1953 S 1731 — *Nonnenbruch W* Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 51 (1939) S 371 Z Arztl Fortbildg 1943 Dtsch med Wschr 1948 S 40

Ottel H Schweiz med Wschr 1948 S 633

Patch jr A J Proc Soc exper Biol Med 37 (1937) S 329 Bull N Y Acad Med 19 (1943) S 495 — *Parel J* Les lésions Mewin Fari 1941 Press Med 1935 S 156 — *Peters C* und *Harmant N A* Dtsch med Wschr 1950 S 252 — *Popper H* u Mitarb J Labor clin Med 35 (1950) S 391 — *Post J* und *Patch jr A J* Arch Int Med 69 (1952) S 67

Quick A J Arch Int Med 57 (1936) S 544

Raabe S Arch clin Chir 267 (1951) S 195 — Rally F R u Mitarb Medecine 28 (1949) S 309 — Ratnoff O D Bull Hopkins Hosp 84 (1949) S 103 — Ratnoff O D und Patek und Mirick G S Bull Hopkins Hosp 85 (1949) S 301 — Ratnoff O D, und Patek A J Medecine 21 (1942) S 207 — Rausch und Lunenborg Verhdlg Nordwestdtsch Ges Inn Med Hamburg Febr 1953 — Readinger H M u Mitarb Amer J Med. 8 (1950) S 611 — von Recklinghausen Versammlung Naturforsch Heidelberg 1889 — Reuters G Folgekrankheiten d Epid Gelbsucht Enke Stuttgart 1948 — Ricketts W E u Mitarb J Labor clin Med 35 (1950) S 403 Gastroenterol 13 (1949) S 205 15 (1950) S 245 16 (1950) S 404 — Ruenhoff jr W Bull John Hopkins Hosp 88 (1951) S 368 — Riffet H und Keil Ch Helvet med Acta 17 (1950) S 532 — Ruenmüller J Arch Inn Med 1 (1950) S 446 — Rimmermann A B u Mitarb Amer J Digest Dis 11 (1944) S 401 — Rissel E Verhdlg Schweiz Ges Inn Med Rev Schweiz med Wschr 1950 S 1039 Helvet med Acta 17 (1950) S 404 — Ders Verhdlg Dtsch Ges Verdgskrhn Bad Kissingen 1950 — Robbers H Verhdlg Dtsch Ges Verdgskrhn 1950 — Rosile R Henke Lubarsch Handbuch Spez Path Anat u Histol Bd 5 Teil 1 Springer Berlin 1930 — Rokitsanski Handbuch Path Anat Bd III 1842 — Rosenack B D u Mitarb Rev Gastroenterol 9 (1947) S 690 — Roth O Schweiz med Wschr 1949 S 100 — Royer M Rev Foie 1950 S 125 — Rumball J M u Mitarb Gastroenterol 14 (1950) S 432 — Ruppel, W und Pantlen H Dtsch med J 1954 S 672

Sacks Workman und John J amer med Assoc 150 (1952) S 1556 — Saglam T Schweiz med Wschr 1949 S 497 — Saint und Gardner Med J Austral 39 (1952) S 305 — Sarles H Sem Hop Paris 27 (1951) S 689 — Selberg W Verhdlg Dtsch Ges Verdgskrhn 1953 Bad Cannstatt — Shaffer J M u Mitarb Amer J med Sci 220 (1950) S 1 — Sherlock Sh Lancet 1948 S 817 Bull N Y Acad Med 24 (1948) S 201 — Sherlock Sh und Walse V Clin Sci 6 (1946) S 113 — Sede W und Luz K Hepatitis epidemica Joh Ambrosius Barth Leipzig 1951 — Siede W und Luz K Klin Wschr 1943 S 70 — Siede W und Meding G Klin Wschr 1947 S 833 Therapie Siegmund H Munch med Wschr 1942 S 463 Klin Wschr 1947 S 833 Therapie kongress Karlsruhe 1949 Verhdlg Dtsch Ges Verdgskrhn 15 (1950) S 3 — Simmer H Dtsch med Wschr 1956 im Druck — Snarely J R Amer J med Sci 219 (1950) S 89 — Solgin G Cacciatari C und Frassinetti A Presse Med 1952 S 1295 Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 1954 S 649 — Spait S D und Rosenblatt P Ann Int Med 31 (1949) S 479 — Spielmeier Z Neur 57 (1920) S 312 — Scharpf W Dtsch med Wschr 1954 S 238 — Schmengler F E Arch Inn Med 1 (1949) S 295 — Schmidt E A Dtsch Arch klin Med 200 (1952) S 38 — Schneiderbauer A Wien klin Wschr 1950 S 132 1951 S 192 — Schueier F Wien med Wschr 1949 S 295 — Schwegk H Arch exper Path u Pharmak 168 (1932) S 693 — Schueier C H Verhdlg Dtsch Ges Inn Med Wiesbaden 1953 — Staub H Verhdlg Schweiz Ges Inn Med 1950 Schweiz med Wschr 1950 S 1040 Helvet med Acta 17 (1950) S 376 — Steigman Fr J amer med Assoc 137 (1948) S 239 — Stuch W Klin Wschr 1948 S 360 Med Klin 1954 S 1127 — Stokes W Amer J med Sci 225 (1953) S 349 — Stokes J Bandard M C u Ceefe J R Gellis S S, und Wade G R J amer med Assoc 138 (1948) S 336 — Stockinger W Dtsch med Wschr 1947 S 476 — Stock mann H Dtsch med Wschr 1952 S 980 — Stormer A Dtsch Gesdhwes 1946 S 761 Med Klin 1946 S 305 — Strehler E Klin Wschr 1948 S 469 Dtsch Arch klin Med 193 (1948) S 742 — Stroebe F Z klin Med 145 (1949) S 287 1932 S 119 — Stumpf H H und Willms S L Arch Int Med 91 (1953) S 304

Thaler H Wien klin Wschr 1949 S 953 — Thannhauser S J New England J Med. 237 (1947) S 515 u 546 Arztl Forschg 2 (1948) S 295 — Thorek P J amer med Assoc 141 (1949) S 767 — Thorn C W Armstrong S H, und Datenport V W

J clin Invest 25 (1946) S 304 — Tillgren J Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 40 (1928) S 391 — Troussier Bull Soc Anat Paris 14 (1871) S 21

Viel E Fortschr Röntgenstr 57 (1935) S 366 — Villaret M und Justin Bisanzon L Les Cirrhoses du Foie Pathologie du Foie Nouveaux trait, de médecine Bd 16 Paris 1928 — Voegt H Munch med Wschr 1917 S 76 Kl Wschr 1943 S 315 Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 1943 Verhdlg Dtsch Ges Verlekrhn 15 (1950) S 159 — Voegtlin W L u Mitarb Gastroenterol 17 (1941) S 181 — Vot A Klin Wschr 1943 S 176 — Vosschulte A Ther Gegenst 1 (5) S 107

Wade J u Mitarb J Labor clin Med 33 (1945) S 119 — Wald F N und Arora Arch Path 47 (1949) S 119 — Waldenstrom J N Dtsch Ges Verlekrhn 15 (1950) S 113 — Walther H F Krebsmetastasen 13. Aufl 1948 — Wald L und Rassbach K Medizinische 1953 S 16 — Walter J P M J F und Toller J Presse Med 1949 S 998 — Watson C J J Clin Med 59 (1937) S 206 Bull N Y Acad Med 26 (1950) S 103 — Watson C J Amer J Clin Path 17 (1947) S 103 — Watson C J und Hoffbauer F W Klin Wschr 1946 S 180 — Watson C J Hoffbauer F W und Hotz A Assamer Phys 59 (1946) S 166 — Wauer Dtsch Gesdts 1946 S 166 — Weller H Dtsch med Wschr 1950 S 971 1951 S 971 — Weller H Dtsch med Wschr 1954 S 1369 — Wertheimann A Dtsch med Wschr 1947 S 178 — Whitesell Jr F B und Snell A M J Amer 94 S 1071 — Wilson C Brit med J 1945 S 399 — Wintz R Dtsch med Wschr 1947 S 480 — Wolf M Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 1943 S 19 — Wührmann F Dtsch med Wschr 1951 S 789 — Wührmann F und Wunderly Die Bluterwebl. 1. Aufl 1947 — Zoller J Labor clin Med 34 (1949) S 1

Zoller F Inaug Diss Würzburg 1953 — Zoller F Dtsch med Wschr 1950 S 62 — Zollinger R u Mitarb Dtsch med Wschr 1950 S 498 — Zur G Z Inn Med 4 (1949) S 201

Sachregister

A

Abszeß subphrenischer 8
 Acholie 204
 Achromycin 121 197
 Achylie 77 85
 Acidolpepsin 121 168 180
 ACTH 123 181
 Adenin 175
 Adenom 221
 Aderlastherapie 182
 Adhäsionsstränge 4
 Albuminkonzentrate 185
 Albuminchole 62
 Aldehydreaktion 23 24
 — gruno 24
 Alexan 40
 Alkohol 73 80 128 168 194
 Alkoholismus 163
 Alkoholkonsum 99
 Amanita phalloides 52
 Amobenabszeß 232 233
 Amobendysenterie 50 232
 234
 Anacidität 77 85
 Anämie 195 213
 — sekundäre 71
 Anaemia splenica 147
 Anästhesie epidurale 98
 Angina 54 72
 Antihistaminica 63
 Apathie 70
 Appendicitis 231 232
 Appetitlosigkeit 69 77 102
 125 194
 Arcanol 52
 Arsen 51 128 136 194
 Arsenbenzol 83
 Arsenwasserstoff 51
 Arsphenamin 63
 Artamir 52
 Arteria hepatica Unterbrun-
 den, der 188
 Ascaris lumbricoides 194 241

Ascites 3 6 8 16 93 137
 182 183 226 229
 — operative Maßnahmen
 166
 — Reinjektion 145 186
 Atebrin 18
 Atemluft 20
 Atophan 51 73 80 99
 Atophanyl 51
 Atresie der Gallenwege 199
 Atropin 97
 Aufbaudiat 92
 Aureomycin 101 121 122
 177 197
 Auskultation 9
 Autolysine 216
 Avertin 51
 Azorubin S Probe 38

B

Babinski 70
 Bacillus herbicus 97
 BAL 97 182
 Bantisches Syndrom 147
 Barbiturate 73 80
 Basedow 5 50
 Behaarung 125
 Belastungsproben 34
 Bengalrotprobe 38
 Beschwerden rheumatische 5
 Bewußtlosigkeit 70
 Bilgrain 203
 Bilirubin 22 78 201
 — direkt indirekt 26 216
 217
 Bilrubinausscheidungs-
 störung 211
 Bilrubinbelastungsprobe
 35 115
 Bilrubinnachweis im Blut 25
 Bilsektan 203
 Bilval 197
 Bilverdin 202
 Bilviolnreaktion 78

Bitterwasser 89
 Blahungsneigung 69 77 102
 Ble 51 128 194
 Bluteweißbild 65 202 213
 Blutkrankheiten 211
 Blutmenge aktive 63
 Blutsenkungsgeschwindig-
 keit 25 63
 Bluttransfusionen 88
 Blutuntersuchung 25
 Boedsche Krankheit 44
 Botnocephalus 241
 Brenztraubensäure 71
 Brommethyl 51
 Bromsulfaleinprobe 28 38
 67 71 81 143
 Bronchiopneumonie 57
 Bronzediabetes 154

C

Cadmiumprobe 31
 Cadmiumtrübungssreakt ion
 33 143
 Calcium 97
 Capillaris 66
 Caput medusae 18 125 137
 Cephalin Cholesterin
 Flockungsreaktion 31 67
 Cercanen 241
 Chloroform 51 73 99 194
 Cholämie isolierte familiäre
 117
 Cholangiographie 208
 — direkte 208
 — laparoskopische 209
 Cholangiohepatitis 101 190
 195 207 217 218 241
 — Ätiologie 190
 — klinisches Bild 191
 — Therapie 197
 Cholangiolitis 231
 Cholangiom 226
 Cholangitis 64 108 118 1
 200 207 216 231 234

Cholangitis hämatogen entstanden 193
 — intrahepatische 190
 — — Ätiologie 190
 — — klinisches Bild 191
 — — Therapie 197
 Cholangitis lenta 195
 — sekundäre 101
 Cholecystitis 123 216 234
 Cholelithiasis 99 119
 Choledochus 199 205
 Choledochusstein 201
 Choledochusverschluß 199
 Cholelithiasis 150 216
 Cholesterin 202
 Cholesterinester 71
 Cholesterin 94 97, 98
 Cholelithiasis 97
 Chromodiagnostik 39
 Cirrhose biliare 66 127 170 182 220
 — pericholangitische 20
 — primäre xanthomatöse biliare 20
 — primäre biliare 150
 Cirrhosehäufigkeit 163
 Clonorchis sinensis 224
 Colitis 231
 Colonkarzinom 231
 Comazylinder 71
 Coma diabeticum 154 160
 — hepaticum III 70 160 237
 Combizym 121 168 180
 Cortison 123 181
 Cuticula 236
 Cystadenom 221
 Cystenleber 222 223
 Cystennieren 222 223

D

Dauerduodenalsonde 97
 Decholin 197
 Desoxycholsäure 194
 Diabetes mellitus 49 154
 Diät Hepatitis akute 91
 — — chronische 120
 — Lebercirrhose Endstadium 189
 — — Frühstadium 165
 — — Vollstadium 179
 Diathese 185
 Diathese hamorrhagische 71
 Diphtherie 50

Diplokokken 195
 Distomum felineum 241
 — spatulatum 224
 Diurese 21 62 78 182
 Divertikulitis 232
 Drüsenvergrößerung 101
 Duodenaldivertikel 193
 Duodenalsekret 61
 Duodenalsondierung 194
 Duodenalspülungen 197 200
 Duodenitis 194
 Durchfall 216
 Dyschole 107
 Dyskinesien des Magendarmkanals 5
 Dyskolyter 64
 Dysproteinämie 62
 Dystonie vegetative 4 120

F

Edinococcus cysticus 231 235
 — fremdus 236
 Edinokokkenkrankheit 234
 Edinokokkus 220
 — alveolares 235
 — Intrakutanprobe 239
 — komplementbindung, reaktion 239
 — multilokulärer 235 236
 Edinokokkushistie 235
 Ehrliche Probe 23 24 61 78
 Einschußkörper 66
 Eisen 26
 Eisenchloridreaktion nach Grgault 25
 Eiweißmangel 127
 Eiweißreiche Kost 91
 Elektrophorese 30
 Endokarditis 232
 Endothelom 227
 Enteritis 120 193
 Enterocolitis 193
 Enterokokken 195
 Enzymom 121 165 180
 Fosinophilie 64 239 241
 Föppinger Sternchen III
 Erregungszustand 70
 Erregungszustände 4 160
 Erythroblasten 215
 Erythroblastenämie 215
 Erythrocytendurchmesser 64

Erythrocytenresistenz 118 211
 Estersturz 71 144
 Eoflat 121
 Eukron 180
 Exanthem allergisches 71
 Extra falcis maris 241

F

Fangpackungen 91
 Farbstoffroben 38
 Fasciola hepatica 240
 Felsan 197
 Fermentproben 56
 Fesal 169
 Fettinfiltration 125
 Fettleber 133 162
 Fichtel 139
 Fibrom 221
 Fibrin 107
 Fieber 71 77
 Fieberbehandlung 94
 Finarl in compos 52
 Fliegen 46
 Fluorocem 19
 Foetor hepaticus 20 70 72 160
 Fudrin 241
 Fußknoten 70

G

Galaktabelastung 28 34 67 71 91 105
 Galle pleurodrome 23
 Gallenblasenreflex 79
 Gallengieß 216
 Gallenkehlen 200 213 218
 Gallensäuren 21 25 61 201
 Gallensteinbildung 109
 Gallensteine 194 200 207
 Gallenwege Dyskinesien der 65
 Gallenstauung extrahepatische 203
 Gammaglobulin 89
 Gastritis 3 120 193
 Gastroenteritis 3 120
 Gastron 169
 Gelbsucht intensivierung 79
 Gesamteweiß 30
 Geschwulste bösartige 224
 — gutartige 221
 Giftstoffe erzeugen III
 Gin 129

Glutaminsäure 99
Gmelinsche Probe 22 25
Gold 51

— radioaktives 231
Goldreaktion kolloidale 31
Grigaultsche Probe 25
Gruppe 54 57
Grossche Probe 31 32 67
80 143

Gynakomastie 140 180

II

Hamangiom 222

Hamatom 232

Hamochromatose 27 132
154 160 171 182

Hamolyse totale 215

Hamorrhoidalblutungen 159

Hamorrhoiden 138

Hamosiderin 138

Hamosiderose 128 214 215

Hamartom 221

Hangersche Probe 56 80

Hanotsche Cirrhose 83 127
150

Hautemphysem 41

Hautodem 233

Hayem's e Lösung 32

Haysche Schwefelprobe 24

Helvella esculenta 52

Hemodal 96

Hepar lobatum 74 107

Hepatargie 4 69

Hepatitis akute 3 42 52
204

— — Abfuhrmaßnahmen 89

— — Ätiologie 44

— — anakterische Verlaufs-
form 57

— — Aureomycintherapie

89

— — Ausheilungsformen 85

— — Bettruhe 90

— — Bindegewebsver-
mehrung bei 87

— — Bluteiweißbild 65

— — cholangiolitische Form

83

— — Diät 91

— — Differentialdiagnose

64

— — Fieber 54

— — ikterisches Stadium 58

— — Ikterus 58

Hepatitis akute Inkuba-
tionsstadium 53

— — klinisches Bild 52

— — Komplikationen 68

— — Laparoskopie 67

— — Leberfunktions-

proben 67

— — Magendarmkanal 61

— — medikamentöse The-

rapie 94

— — pathologische Anato-

mie 86

— — Rekonvaleszenz 76

85 98

— — Rezidiv 79

— — Serumlabilität

proben 67

— — Therapie 88

— — Urin 60

— — Stuhl 60

— — Verlaufsformen 76

— — Wärmebehandlung 91

— — anakterische Form 100

— — cholangiolitische Form 83

84

— — chronische 99 211

— — Ätiologie 100

— — Altersgrenze 47

— — Belastungsproben 105

— — Bluteiweißbild 105

— — Diät 120

— — Differentialdiagnose

119

— — histologischer Befund

106

— — Klinik 102

— — Komplikationen 117

— — Labilitätsproben 105

— — Laparoskopie 105

— — Nachkrankheiten 117

— — objektive Symptome

103

— — subjektive Beschwer-

den 102

— — Therapie 120

— — Senkung 104

— — epidemica 45

— — Inkubationszeit 46

— — Letalität 47

— — Resistenz natürlich =

47

— — Resistenzminderung

47

— — Virusnachweis 47

Hepatitis granulans 44

— — hamatogene 48

— — Inkubationszeit 48

— — Sterilisierung 48 49

— — Übertragungsmodus

49

— — toxische 49 51

— — bei Basedow 50

— — durch exogene Gift-

stoffe 51

— — durch toxische Eiweiß

zerfallsprodukte 49

— — im Verlauf von Infek-

tionskrankheiten 50

— — seröse Entzündung 86

Hepatom 226

Hepatopath e 43

— — latente 101

Hepatorenales Syndrom 6:

75 161

Hepatos e 42 51

Hepsan 98 121

Herdinfekt on 121

Herdnekrose 87

Herdnephritis 190

Herzinsuffizienz energetisch

dynamisch e 63 71

Herzminutenvolumen 63

Hippursäure 35 67 71 81

105

Hirnsaß 232

Hodenatroph e 125 140 180

Hockerleber bunte 106

Hydatidenschwären 9 237

Hyperbilirubinämie inter

mittierende 106 113

Hypercholesterinämie 89

Hypernephrom 8 231

Hypersplenie 215

Hypertension portale 159

187

Hyperthermie 42

Hypod ondie 102

Hypogentilisismus 215

Hypophysin 79 210

Hypost enurie 75

Hypovanthin 175

I

Ikterosan 52

Ikterus 17

— — hamolytischer 22 115

147 211

— — kongenitaler 211

- Methylenblauprobe* 23
Mikrocytose 211
Mikrosporangien 212 214
Milz ■ 59 77 104 125 146 201
 — Röntgenuntersuchung 10 14 15
Milzabszeß 231
Milzexstirpation 215 216
Milzvergrößerung 195 212 213
Monocytose 64
Mononucleose infektiöse 43 44
Moorumschläge 91
Morbus Bang 50
Morphium 80
Myelocyten 64 215
Myokardose 63 71 104
Myopathisches Syndrom 78
- N**
- Nachseher* 78
Narbenleber 107 237
Narkosemittel 51
Nasenbluten 71
Natranit 184
Neurasthenie 120
Neutrophilie 64
Nierenschwelle 26 78
Nierenverderose 211
Nikotin 3
Normacol 121
Normoblasten 214 215
Novatophan 51
Nurtunger Heinrichsquelle 180
- O**
- Obstipation* 77
Odditis 199
 — stenotische 191
Ödeme 184
Ösophagusvarizen 13 137 150
Ösophagusvarizenblutung 163
Oligurie 75
Orlaure 175
Osteomyelitis 195
Otitis media 232
- P**
- Palmintermetem* 20 104 125 172
Palpation 6
Pankreasabszeß 231
Pankreasfibrose 194
Pankreaskopfkarzinom 194 199 203
Pankreasstorungen 77
Pankreatitis 194 232
Papierelektrophorese 30
Papillenkarcinom 199
Papillitis 84
Parasiten der Leber 234
Patellargröße 166
Pellagra 128
Penicillin 177 197
Pericholecystitis 199
Perihepatitis 4
Pernisplenitis 212
Peritonealkarzinose 229 231
Perkussion 7
Petechien 71
Pfeiffersches Drüsenfieber 63
Pharyngitis 57
Phosphatase alkalische 67 152 202
Phosphor 51
Pigmenterkrankung 18 134
Pigmenteinlagerungen 136
Pigmentierung 125
Pikrinsäure 18
Pilzvergiftungen 52
Piluglandol 210
Pituitrin 210
Pleochromie 123
Pleuraempyem 8
Pneumonie 50 57
 — bilobäre 50
Pneumoperitoneum 10 39
Podophyllin 89
Polyneuritis 195
Porphyria 24 27 78
Portalkreislauf 138
Portoknographie 14
Price Jonessche Kurve 314
Proctitis 193
Proedromalstadium 2
Proerythroblasten 215
Prohepar 97 99 122 173
Prontosilprobe 38
Prostatohypertrophie 140, 180
Prothrombin 36 71 97
Pruritus ■ 63 71 103
Pseudoacanthosis 75
Pseudogallensteinleiden 217
Punktion blinde 41
 — gezielte 40
Purpur 99 175
Pylephlebitis 232
- Q**
- Quecksilber* 51
Quecksilberdiuretika 160 185
- R**
- Radiophan* 52
Rauden 3
Reaktion des 9. Tages 83
Reiskost 92
Residual N 76
Resistenzverminderung der Erythrocyten 214 217
Restiknoten 44 87
Reticulocyten 214 215 217
Retrothelsarkom 227
Rheumatismus 57
Riedelscher Lappen 7
Ripacor 99 122 173
Rivaltasche Probe 137
Roteln 65
Rohkost 93
Roholmische Nadel 40
Rosind ■ Probe 23
Rottet kolloidaler 81
Rubrikterus 17 58 202 219
- S**
- Salvarsan* 51 83
Salvarsankriterium 40
Santonin 38 81 143
Sarkom primäres 227
Sarkommetastasen 230
Scopolamin 210
Selen 51
Sengstaken Sonde 18
Senkungsbeschleunigung 195
Sepsis 50
Serumbilirubin 194 202
Serum Eisen 155 203 215 216
Serum Kupfer 203
Serumlabilitätsproben 220
Serumphosphatase alkalische 37 83 194 195
Sexualhormone 72 140
Shunt portokavaler 187
 — splenoportaler 188

Schmelzellenanamie 215
Siegelringzellen 229
Skelettanomalien 215
Sklerose posthepatitische 87
Spider naevi 19
Spirochaeta icterogenes 50
Spritzensterilisierung 48 49
Spulwurm 241
Sublimatprobe 25
Sulfonamide 52 121
Syndrom hepatokardiales 71
Synkavit 96
Synthobilin 197

Sch

Schafblau 97
Scharlach 50
Schlaflosigkeit 4
Schlafmittelvergiftungen 51
Schleimhautblutungen 71
Schlesingersche Probe 23 61
78
Schmidsche Probe ■
Schüttelfrost 194 195
Schweißneigung 103

St

Staub Traugott 155
Stauungsikterus 202
— extrahepatischer 152
Steinaustreibung 210
Steinkolik 201
Steinverschluß 210
Stereobilin 22 61 201
Stereobilinogen 22 61 201
Stereobilinogenurie 23
Sterilisierung 48 49
Sternalmark 215
Sternchenfiguren 18 104
125 132 139
Streptococcus viridans 192
Streptomycin 177 197
Stuhluntersuchung 21 24
201

T

Taenia echinococcus 234
— saginata 241
— solium 241
Takataktion 31 67 80
143

Telcapaque 203
Temoebilin 197
Terramycin 197
Testacidprobe 35 81 143
Tetrachloorkohlenstoff 51
Thiouracil 52
Thornachlensche Probe 230
Thorotrast 10
Thrombocyten 65 71 149
215 216
Thymoltrübung 31 33 56
67 81 143
Thyroxin 50
Tonsillektomie 72
Tonsillitis 232
Traubenzuckertropfchandlung transstomachale 97
Trichloressigsäure 25
Trichterleber 74
Trinitrotoluol 51
Trinkwasserchlorierung 85
Trypanblau 16
Tuberkulose 44
Typhus abdominalis 44 50
Thyreotoxikose 42
Trommelsteigeltrommelbildung 195
Turmschädel 215

U

Ulcus cruris 217
— duodeni 193
— hepatogenes 104
— ventriculi 231
Ulin 189
Umstimmungsmethode 97
Urinfarbe 21
Urinuntersuchung 21
Urobilin 60 79
Urobilinkörper 22
Urobilinogen 60 78
Uroclonin 21
Uroerythrin 213
Urotropin 97
Urticaria 103

V

Venendruck 63
Ventilmechanismus 198 209
Verdauikterus 14 202

Verschluß extrahepatischer 201
Verschlußikterus extrahepatischer 198
— — Differentialdiagnose 201
— — Therapie 210
— intermittierender 198 202
— intrahepatischer 84
Verstimmung depressive 4
Verwirrheitszustände 103
Von Sierman Nadel 40
Virusgruppe 65
Virushepatitis 45
Viruspneumonie 65
Vitamin K Mangel 138
Vitaminmangel 65

W

Wahnideen 4
Wallungen 103
Wasserhaushalt 62
Weilche Krankheit 50 62
Weltmannsches Koagulumsband 31 80 143
Westphal StrumpelchePseudosklerose 156 157
142
Whisky 125
Wilsonsche Krankheit 156
157 152
Wollheimsche Probe 62
Wucht idiomuskulärer 136

X

Xanthin 175
Xanthom 20
Xanthombildung 150
Xanthoproteinfarbung 18
Xanthoproteinreaktion 72
Xanthosis diabetica 18

Y

Yaten 234

Z

Zahnfleischblutungen 71
Zink 51
Zinkacetatprobe 23
Zinksulfatprobe 31

Säuglings-Enteritis

Herausgeber Prof Dr A ADAM Erlangen

Unter Mitarbeit zahlreicher namhafter Spezialisten

1956 XII 534 Seiten 43 Abbildungen Gr 8^o Ganzleinen DM 60 —

Lehrbuch der Verdauungskrankheiten

Von Prof Dr N HENNING Erlangen

Unter röntgenologischer Mitarbeit von Doz Dr W Baumann Bethel Bielefeld

2 verbesserte Auflage 1956 XI 562 Seiten 335 zum Teil mehrfarbige
Abbildungen Gr 8 Ganzleinen DM 77 —

Praktische Gastroenterologie

Von Dr C HÄFTER Zürich

Mit Beiträgen von Priv Doz Dr H W Hotz Luzern

und Priv Doz D F Deucher Zürich

1956 VIII 380 Seiten 148 Abbildungen in 225 Einzeldarstellungen Gr 8^o
Ganzleinen DM 49 —

Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie

Von Prof Dr H KALK Kassel und Dr med I bil W BRÜHL Arolsen

unter Mitwirkung von Dr W Burgmann Bad Godesberg

1951 VIII 159 Seiten 82 zum Teil mehrfarbige Abbildungen Gr 8^o
Ganzleinen DM 27 —

Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten

2 Auflage völlig neu bearbeitet von zahlreichen namhaften Spezialisten

Herausgegeben von Priv Doz Dr N ZÖLLNER München

Mit einem Geleitwort von Prof Dr S J Thannhauser Boston (USA)

1957 Ca 800 Seiten ca 250 Abbildungen ca 150 Tabellen Lex-8
Ganzleinen ca DM 90 —
(Erscheint Anfang 1957)

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

Die Zuckerkrankheit

Leitfaden für Studierende und Ärzte

Von Prof Dr F BERTRAM Hamburg

4 vollkommen umgestaltete Auflage 1953 175 Seiten 25 Abbildungen
und 9 Tabellen Gr 8°, Ganzleinen DM 19 50

Angiopathia diabetica

Konservative Behandlung des Zuckerbrandes

Von Prof Dr M BÜRGER Leipzig

1954 VIII 190 Seiten 81 teils mehrfarbige Abbildungen Lev 8°
Ganzleinen DM 69 —

Kohlenhydratstoffwechsel, Insulin und Diabetes

Von Prof Dr H STAUB Basel

1956 VIII 48 Seiten 19 Abbildungen Gr 8° kartoniert DM 9 60

Das Inselsystem des Pankreas

Entwicklung Histobiologie und Pathophysiologie

Mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus

Von Prof Dr H FERNER Hamburg

1952 VII 166 Seiten 51 Abbildungen Gr 8° Ganzleinen DM 29 70

Physiologie und Pathologie des Bilirubinstoffwechsels als Grundlagen der Ikterusforschung

Von Prof Dr Tr BAUMGARTEL München

1950 VII 271 Seiten 3 Abbildungen Gr 8° Ganzleinen DM 27 —

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

